

**N-Acyl-N-alkylsulfonamide und aktivierte Carbonsäuren
als polymergestützte Reagenzien in der
konvergenten Parallelsynthese**

**Anwendung und Weiterentwicklung zur Darstellung
leitstrukturbasierter Amidbibliotheken**



Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

**Philipp Heidler
aus
Hannover**

Marburg/Lahn 2004

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation
angenommen

am 14.12.2004

Erstgutachter Prof. Dr. Andreas Link

Zweitgutachter Prof. Dr. Gerhard Klebe

Tag der mündlichen Prüfung am 15.12.2004

In Gedenken an meinen Vater Rolf Heidler

*"Der wichtigste Moment in meinem Leben ist
der Gegenwärtige.*

*Der wichtigste Mensch ist der, der mir in diesem
Moment gegenübersteht.*

Und die wichtigste Tat ist immer die Liebe."

Meister Eckhardt
(1260-1328, Mystiker)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	- 1 -
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	- 3 -
1 Der Kenner-Linker, Erfindung und Anwendung	- 4 -
1.1 <i>N</i> -Acyl- <i>N</i> -alkylsulfonamide, ein Linkersystem mit breiter Anwendung	- 5 -
1.1.1 Die Entdeckung des „chemischen“ Sicherheitsankers	- 5 -
1.2 Verwendung des <i>N</i> -Acylsulfonamidankers in der Peptidchemie	- 8 -
1.2.1 Darstellung klassischer Peptide	- 8 -
1.2.2 Darstellung zyklischer Peptide	- 9 -
1.2.3 Gewinnung von Thioestern für die chemischen Ligation von Peptiden	- 10 -
1.3 <i>N</i> -Acylsulfonamide in der Festphasensynthese (SPOS) und der polymergestützten Synthese (PASP/cPASP)	- 11 -
1.3.1 Festphasensynthesen am Kenner-Linker	- 11 -
1.3.2 N-Chemoselektive Acylierungseigenschaften des Kenner-Linkers	- 18 -
1.3.3 Der inverse Kenner-Linker	- 19 -
1.3.4 Weitere Anwendungsgebiete des Kenner-Linkers	- 21 -
1.3.5 Kupplungs-, Beladungs-, Aktivierungs- und Abspaltungsbedingungen/ Praktische Aspekte des Einsatzes des Kenner-Linkers	- 24 -
2 Parallelsynthese und biologische Testung von Amidbibliotheken	- 27 -
2.1 Parallelsynthese und biologische Testung von substituierten Adenosinderivaten	- 28 -
2.1.1 Einleitung	- 28 -
2.1.2 Synthesekonzept zur Parallelsynthese verschiedener Adenosinderivate	- 30 -
2.1.3 Synthese der verwendeten Aminoadenosin-Template	- 32 -
2.1.4 Herstellung einfacher polymergebundenen Acylierungsreagenzien und anschließender Transfer auf Amino-Template	- 35 -
2.1.5 Aufbau heterocyclischer Carbonsäuren am polymeren Träger und anschließender Transfer auf Amino-Template	- 43 -
2.1.6 Biologische Evaluation der bereitgestellten Adenosinderivate	- 49 -
2.1.7 Zusammenfassung und Ausblick	- 53 -
2.2 Parallelsynthese und biologische Testung von <i>N</i> -(3-{4-[3-(7-Chlorchinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamiden	- 54 -
2.2.1 Einleitung	- 54 -
2.2.2 Parallelsynthese von <i>N</i> -(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamiden	- 56 -
2.2.3 Biologische Evaluation der <i>N</i> -(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamide	- 60 -
2.2.4 Zusammenfassung und Ausblick	- 62 -
2.3 Parallelsynthese und biologische Testung von Phosphonsäuren	- 64 -
2.3.1 Einleitung	- 64 -

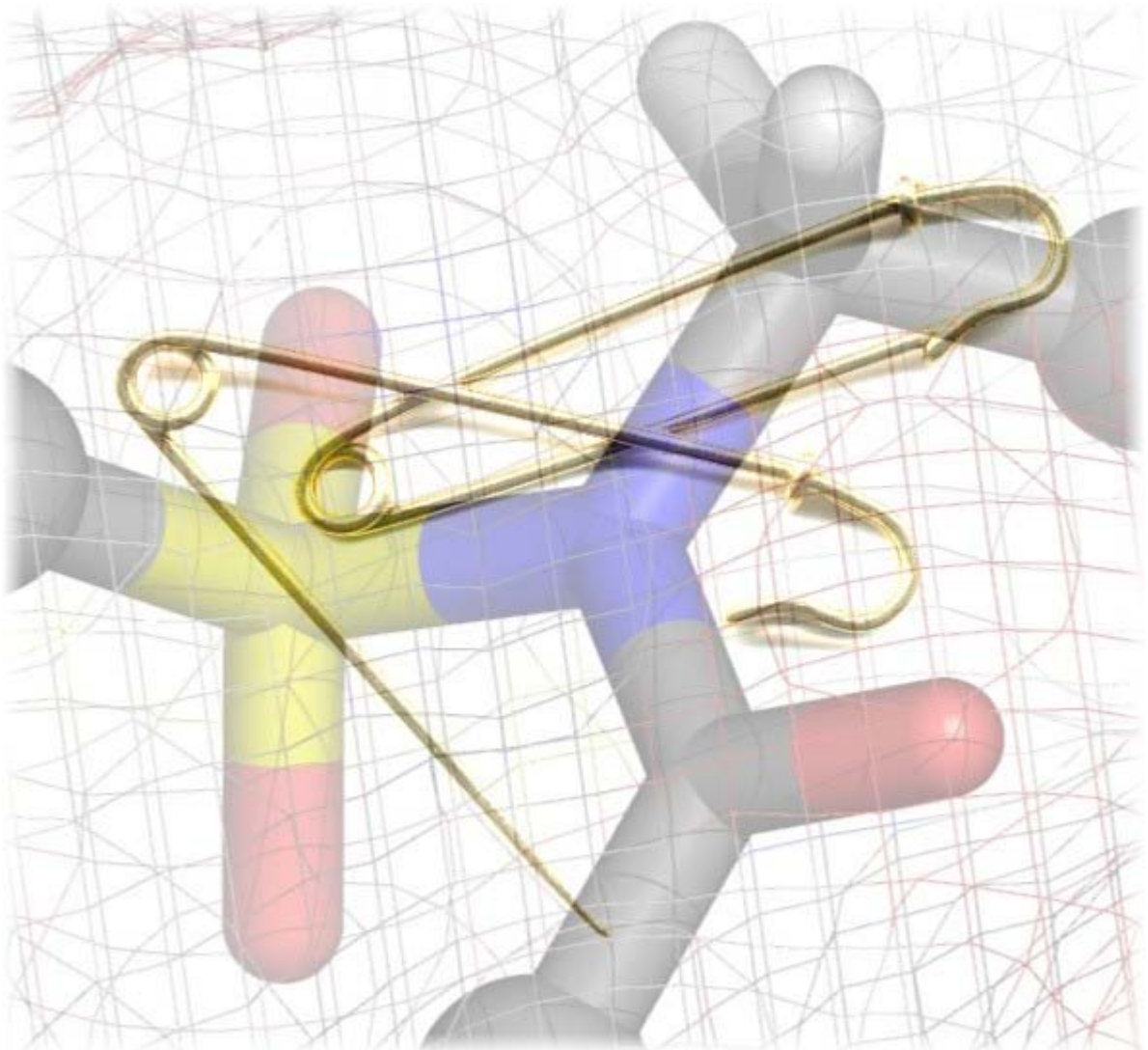
2.3.2	Parallelsynthese von Phosphonsäurederivaten	- 64 -
2.3.3	Biologische Evaluation und Ausblick	- 67 -
2.4	Parallelsynthese von Dopaminrezeptormodulatoren	- 68 -
2.4.1	Einleitung	- 68 -
2.4.2	Parallelsynthese von {4-[4-(2-Methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}carboxamiden	- 69 -
2.4.3	Biologische Evaluation der Verbindungen 221-246	- 72 -
2.4.4	Zusammenfassung und Ausblick	- 74 -
3	„4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoesäure“, das Konzept farbiger Linker in der Synthese mit polymergebundenen Reagenzien	- 75 -
3.1	„On-bead“-Reaktionskontrolle von Festphasenreaktionen	- 76 -
3.1.1	Einleitung	- 76 -
3.1.2	Visuelle Indikation von festphasengestützten Reaktionen	- 78 -
3.1.3	Entwicklung eines neuen farbigen Linkers, basierend auf dem Kenner Safety-Catch Linker	- 80 -
3.1.4	Zusammenfassung und Ausblick	- 90 -
4	Eine neue Aktivierungsmethod für den Kenner-Linker	- 92 -
4.1	Aktivierung des <i>N</i> -Acylsulfonamids des Kenner Linkers mit <i>O</i> -Alkylisoharnstoffen	- 93 -
4.1.1	Einleitung	- 93 -
4.1.2	Synthese von <i>O</i> -Alkylisoharnstoffen	- 95 -
4.1.3	Alkylierbarkeit des Kenner-Linkers mit <i>O</i> -Alkylisoharnstoffen	- 96 -
4.1.4	Vergleich der Aktivierungseigenschaften verschiedener <i>O</i> -Alkylisoharnstoffe am modifizierten Kenner Linker	- 98 -
4.1.5	1,3-Diisopropyl-2-[2-(2,4-dinitro-phenylamino)-ethyl]-isoharnstoff und 1,3-Diisopropyl-2-(3,5-dinitrobenzyl)-isoharnstoff als farbige Aktivierungsreagenzien	- 101 -
4.1.6	Zusammenfassung und Ausblick	- 103 -
5	Zusammenfassung	- 104 -
6	Summary	- 106 -
7	Experimenteller Teil	- 108 -
7.1	Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden	- 108 -
7.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	- 110 -
7.3	Substanzen zu Kapitel 2	- 114 -
7.4	Substanzen zu Kapitel 3	- 200 -
7.5	Substanzen zu Kapitel 4	- 210 -
7.6	Biologische Methoden	- 222 -
8	Literaturverzeichnis	- 225 -
9	Eigene Publikationen	- 238 -
	Danksagung	- 240 -
10	Bildanhang	- 241 -

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AIBN	Azobisisobutyronitril
AMC	7-Amino-4-methylcumarin
CDI	Carbonyldiimidazol
cPASP	konvergente polymergestützte Flüssigphasensynthese („convergent Polymer Assisted Solution Phase Synthesis “)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin, „Hünigs Base“
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI-MS	Elektrosprayionisation-Massenspektrometrie
et al.	et alii
Et ₂ O	Diethylether
EthAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
HCl	Salzsäure
HOBt	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hz
<i>m</i>	Multiplett
MeOH	Methanol
Min.	Minuten
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography
NaOH	Natriumhydroxid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanz („ Nuclear Magnetic Resonance “)
PASP	polymergestützte Festphasensynthese („ Polymer Assisted Solid Phase Organic Synthesis “)
<i>q</i>	Quartett
REM	Regenerated Michael Receptor Resin
<i>s</i>	Singulett
SC	Säulenchromatographie
SPOS	Festphasensynthese („ Solid Phase Organic Synthesis “)
SPR	Oberflächenplasmonen-Resonanz („ Surface Plasmon Resonance “)
<i>t</i>	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel



1. Der Kenner-Linker, Erfindung und Anwendung





1.1 *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide, ein Linkersystem mit breiter Anwendung

1.1.1 Die Entdeckung des „chemischen“ Sicherheitsankers

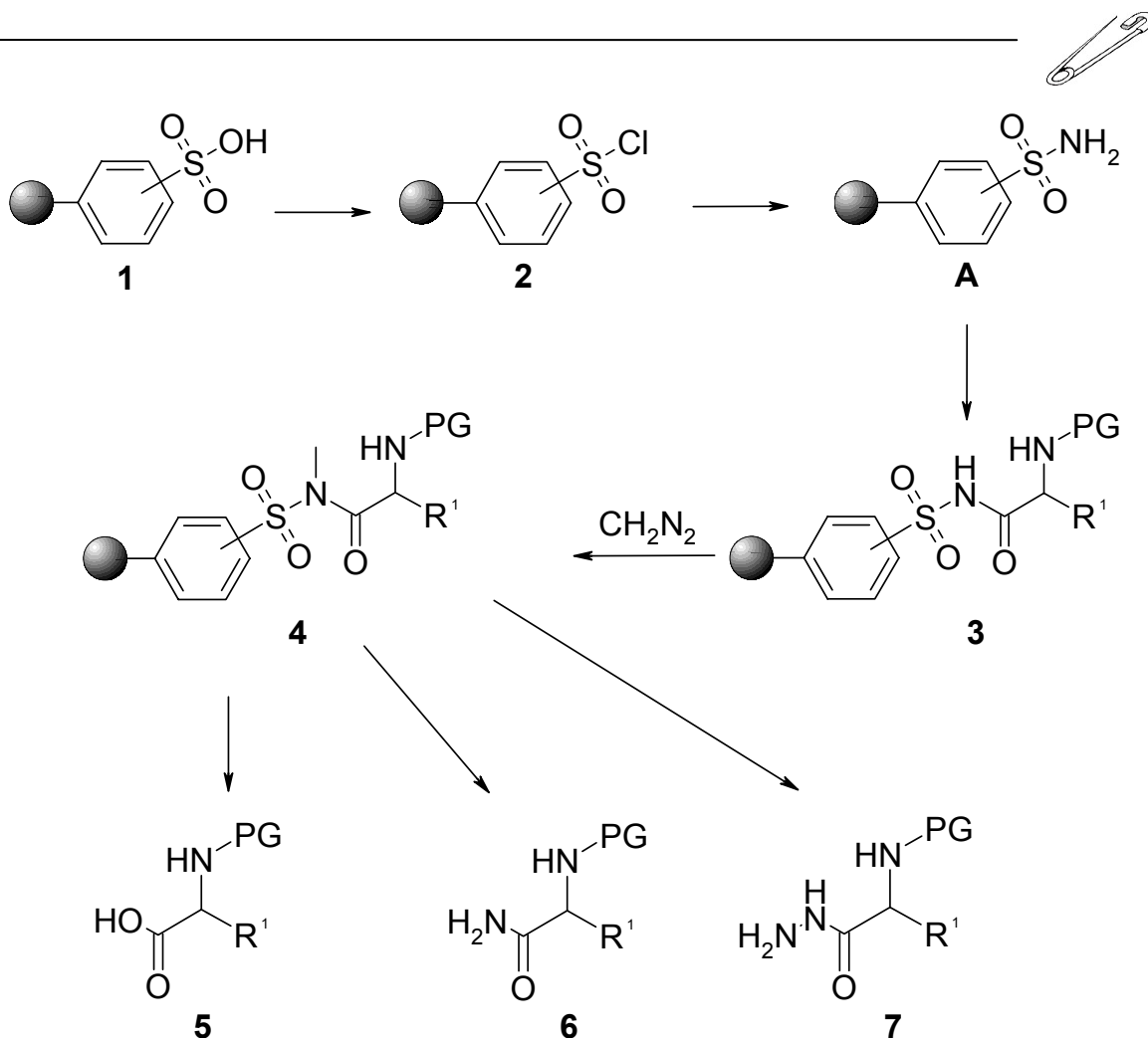
Die epochale Entwicklung von Dynamit durch Alfred Nobel vereinte zwei an sich widersprüchliche Anforderungen. Einerseits sollte ein Sprengstoff sicher, stabil und einfach im Umgang sein, andererseits war und ist eine möglichst dynamische und destruktive Wirkung erwünscht. Die einfache und geniale Auflösung dieses Gegensatzes zeigt gewisse Parallelen mit der Entwicklung des chemischen Sicherheitsankers durch George W. Kenner im Jahre 1971¹.

Seit Merrifield 1963² den Terminus festphasengestützte Peptidsynthese („**S**olid **P**hase **P**eptide **S**ynthesis“, SPPS) vorgestellt hatte, entwickelte sich die polymergebundene Synthese bis zum heutigen Tage zu einem weit verbreiteten und allgemein anerkannten Verfahren. Die unschlagbaren Vorteile dieser Synthesetechnik, wie zum Beispiel forcierte Reaktionsbedingungen durch einen vielfachen Reagenzüberschuss bis hin zu quantitativen Umsetzungen, stark verkürzte oder entfallende Aufreinigungsprozeduren und parallelsynthetische automatisierte Arbeitsweisen, führten schon sehr bald zu einer starken Verbreitung dieses Synthesepinzips bis hin zur Synthese nichtpeptidischer Moleküle an der Festphase („**S**olid **P**hase **O**rganic **S**ynthesis“, SPOS), bzw. als polymergebundenes Acylierungsreagenz in Kombination mit konservativer Syntheseführung („**c**onvergent **P**olymer **A**ssisted **S**olution **P**hase Synthesis“, cPASP). Dabei war einerseits eine stabile Bindung des wachsenden Peptidstrangs, bzw. des Synthesetemplats zum polymeren Träger wünschenswert, um ein vorzeitiges Abspalten des wertvollen Produkts und daraus resultierende unüberschaubare Produktgemische zu verhindern. Andererseits sollte das Produkt unter möglichst milden Bedingungen quantitativ vom polymeren Träger abspaltbar sein, um eine vorzeitige Zerstörung zu verhindern und im Idealfall quantitative Ausbeuten zu ermöglichen. Die von Merrifield entwickelte Synthesesequenz zum schrittweisen Aufbau eines Peptidstrangs erforderte wiederholte stark acide Reaktionsbedingungen zur Abspaltung von Aminosäureschutzgruppen. Zugleich erfolgte die finale Abspaltung des gewünschten Peptids ebenfalls unter sauren Bedingungen, so dass bei unvorsichtiger Arbeitsweise jederzeit die Gefahr bestand, Teile des Peptidstrangs im Laufe der Synthese durch vorzeitige Hydrolyse zu verlieren.

Als einen möglichen Ausweg aus dieser präparativen Diskrepanz erfand Kenner den chemischen Sicherheitsanker, in diesem Fall polymergebundene *N*-Acylsulfonamide. Diese zeigten Stabilität gegenüber sauren und basischen Bedingungen, ließen aber zusätzlich nach Aktivierung des Linkers eine milde Produktabspaltung zu. Diese herausragenden Charakteristika sind auf die aciden Eigenschaften der *N*-Acylsulfonamide zurückzuführen. So führt eine Deprotonierung in alkalischer Umgebung zur Ausbildung einer negativen Ladung am Stickstoffatom.



Diese resultierende negative Ladung verhindert den Angriff möglicher Nukleophile wie Hydroxidionen oder primärer und sekundärer Amine. Eine saure Umgebung reicht ebenso zu einer Spaltung des *N*-Acylsulfonamids nicht aus. Ausgehend von sulfoniertem Polystyren-2%-Divinylbenzen Copolymer (stark saurer Ionenaustauscher) konnten die gewünschten polymergebundenen Sulfonamidfunktionen **A** leicht durch sukzessive Umsetzung mit Chlorsulfonsäure und Ammoniak erhalten werden (Abbildung 1). Die Kupplung der 2,4,5-Trichlorphenol-aktivierten Aminosäurebausteine an die Sulfonamidfunktionalität führte zu *N*-Acylsulfonamiden. Diese zeigten sich stabil sowohl gegenüber alkalischer Hydrolyse, als auch gegenüber Trifluoressigsäure und Bromwasserstoff in Essigsäure. Beispielhaft konnte gezeigt werden, dass Peptide nun nahezu bedenkenlos schrittweise durch orthogonale Standardschutzgruppenchemie an diesem Linker aufgebaut werden konnten. Um das gewünschte Peptid nach erfolgreichem Aufbau vom polymeren Träger zu trennen, wurde der *N*-Acylsulfonamidanker mit Diazomethan zum *N*-Acyl-*N*-methylsulfonamid alkyliert. Dadurch konnte der Anker nicht mehr durch Deprotonierung stabilisiert werden, ein nukleophiler Angriff und damit eine Übertragung des Acylrestes auf ein Nukleophil konnte folglich beobachtet werden. Kenner konnte auf diese Weise erfolgreich Peptide und Peptidderivate herstellen, wobei Hydroxidionen, Ammoniak und Hydrazin als Abspaltungsnukleophile eingesetzt wurden.



PG = tert-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl,
später Peptidstrang

Abbildung 1: Schematische Darstellung der von Kenner et al. 1971 durchgeführten Synthesesequenz.

Neben der revolutionären Idee an sich berichteten Kenner et al. allerdings auch über gravierende Rückschläge. So konnten bei Anwendung der ursprünglichen Arbeitsvorschriften die verwendeten Polymere nicht erschöpfend mit Sulfonamid-funktionalitäten versehen werden, auf dem Harz verbliebene Sulfonsäuregruppen verhinderten aufgrund sterischer (bedingt durch hohe räumliche Nähe) und elektrostatischer Effekte quantitative Reaktionsabläufe und hohe Beladungsgrade. Schwerwiegender erschienen anfangs allerdings die verhältnismäßig hohen Razemisierungstendenzen (bis zu 4,5%) von Aminosäuren im Beladungsschritt des Polymers. Moderne Polymermaterialien, Weiterentwicklungen des Linkers (vgl. Kapitel 3), der Kupplungs- und Aktivierungsbedingungen (vgl. Kapitel 4) und der Einsatz effektiverer Kupplungsreagenzien verbesserten die erzielbaren Ergebnisse allerdings bis hin zu quantitativen Umsetzungen und stark unterdrückten Epimerisierungserscheinungen³.



Kenner prägte durch seine Entwicklung den Begriff des Sicherheitsankers und ermöglichte durch diese grundlegende Arbeit in der Folgezeit die Realisierung einer Vielzahl neuartiger und heute etablierter Syntheseoperationen an der Festphase. Das Prinzip der Transformation einer ursprünglich stabilen chemischen Bindung, die nahezu inert gegenüber selbst drastischen Reaktionsbedingungen ist, hin zu einer leicht spaltbaren labilen Bindung, die eine Produktabsplaltung selbst unter extrem milden Bedingungen erlaubt, wurde auf eine Fülle von weiteren Sicherheitsankern übertragen⁴⁻⁷.

1.2 Verwendung des *N*-Acylsulfonamidankers in der Peptidchemie

1.2.1 Darstellung klassischer Peptide

Die ursprünglich avisierte Verwendung des Kenner-Linkers als möglicher Alternativlinker in der Peptidsynthese zur Darstellung einfacher Peptide fand nie eine breite Verwendung. Dies ist auf die erheblichen Nachteile des Linkers im Vergleich zu anderen bereits bekannten reaktiveren Linkertypen wie Wang⁸- oder Rink⁹-Linker zurückzuführen. Der von Kenner verwendete stark saure Ionenaustauscher war so hochgradig mit Sulfonsäuregruppierungen beladen, dass es wie oben ausgeführt zu elektrostatischen Wechselwirkungen während der Darstellung der Sulfonamide und der Acylierungsreaktionen kam. Quantitative Reaktionen und vergleichsweise saubere Endprodukte konnten unter diesen Umständen nur sehr schwer erhalten werden. Die bis dato in der Literatur beschriebenen Peptidsynthesen mit Hilfe des Kenner-Linkers dienen daher auch mehr als Beweis der praktischen Realisierbarkeit, als einer gezielten Synthese aus pharmakologischen oder chemischen Zielsetzungen heraus. So demonstrierten Ellman et al. 1996¹⁰ und 1999³ die Synthese kleinerer Peptide, um die Überlegenheit zweier Linkermodifikation **B** und **C** (Abbildung 2; vgl. auch Kapitel 3) und einer neu entwickelten Aktivierungsmethode (vgl. auch Kapitel 4) mit Haloacetonitrilen zu veranschaulichen. Die Gruppe von Ellman ging dazu von kommerziell verfügbarem aminomethyliertem Polystyrol aus und fixierte 4-Sulfamoylbenzoesäure, bzw. 3-Carboxypropansulfonamid am Polymer.

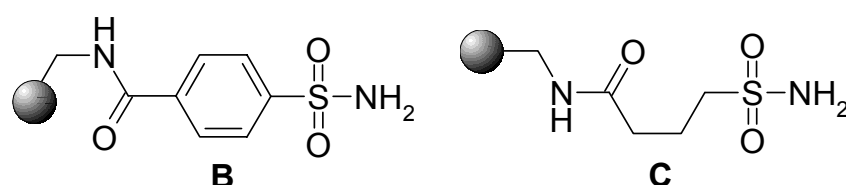


Abbildung 2: Linkermodifikationen nach Ellman.

Die modifizierten Linkersysteme zeigten sich gegenüber dem ursprünglichen Kenner-Linker in ihrer Reaktivität und Vollständigkeit der durchgeführten Reaktionen überlegen und ersetzten in den Folgejahren die von Kenner entwickelte Variante A. So konnten Backes und Ellman³, Sheppeck et al.¹¹ und Backes et al.¹² erfolgreich



fluorogene Peptidderivate darstellen und beschrieben Kupplungsbedingungen sowohl für *N*-Fmoc-, als auch für *N*-Boc-geschützte Aminosäuren. Overkleeft et al.¹³ zeigten die Verwendung des Kenner-Linkers zur Synthese von Peptidvinylsulfonen und Peptidepoxyketonen. Li et al.¹⁴ schließlich synthetisierten funktionalisierte Hexapeptide und beschrieben erste Limitierungen bezüglich des Abspaltungsnukleophils. Sterisch anspruchsvolle Abspaltungsamine wie Dibenzylamin führten nachweislich zu unbefriedigenden Umsetzungen. Neben den genannten Peptidderivaten konnten Copeland und Miller¹⁵ eine sehr elegante Strategie zur Entwicklung von Peptiden mit bestimmten katalytischen Eigenschaften etablieren. Dazu wurde der polymere Träger mit einem nichtspaltbaren und einem spaltbaren Linker kofunktionalisiert, so dass auf dem Polymer aufgebaute Peptide direkt in Titerplatten abgespalten werden konnten und so Testungen unter homogenen Bedingungen zuließen. Zusätzlich konnte die Struktur aktiver Peptide durch stufenweisen Abbau am Polymer bestimmt werden. Daneben konnten Haarnadelpolyamid-Peptide¹⁶, β -Peptide¹⁷ und weitere C-terminale *N*-Alkylamide¹⁸ mit Hilfe der modifizierten Kenner-Linker Varianten hergestellt werden.

1.2.2 Darstellung zyklischer Peptide

Zyklische Peptide repräsentieren wichtige Zielstrukturen in der Peptidchemie. Im Vergleich zu den linearen Analoga, zeichnet die zyklischen Peptide in vielen Fällen eine gesteigerte Rigidität und eine damit einhergehende erhöhte Rezeptor-Affinität/-Selektivität und metabolische Stabilität aus. Zur Darstellung zyklischer Peptide mit Hilfe von *N*-Fmoc-Schutzgruppen ergab sich allerdings für lange Zeit ein synthetischer Antagonismus. So musste der verwendete Linker auf der einen Seite stabil gegenüber Piperidin sein, welches zum Entfernen der Schutzgruppe benötigt wird, andererseits labil gegenüber der *N*-terminalen Aminofunktion, um, nach vollendetem Aufbau der Peptidsequenz, eine Zyklisierung und Abspaltung vom Polymer in einem Schritt zu ermöglichen. Erstmals konnten Yang und Moriello¹⁹ (Abbildung 3) im Jahre 1999 durch Anwendung des Kenner-Linkers **C** eine sehr elegante Fmoc-kompatible Synthesestrategie vorstellen. Hierbei wurde der Peptidstrang schrittweise aufgebaut und, nach Aktivierung des Linkers konnten Abspaltung und Zyklisierung in einem Schritt zusammengefasst werden. Diese elegante Herstellungsrouten ist nur dank der Stabilität des Linkers gegenüber Nukleophilen wie primären und sekundären Aminen im inaktivierten Zustand möglich.

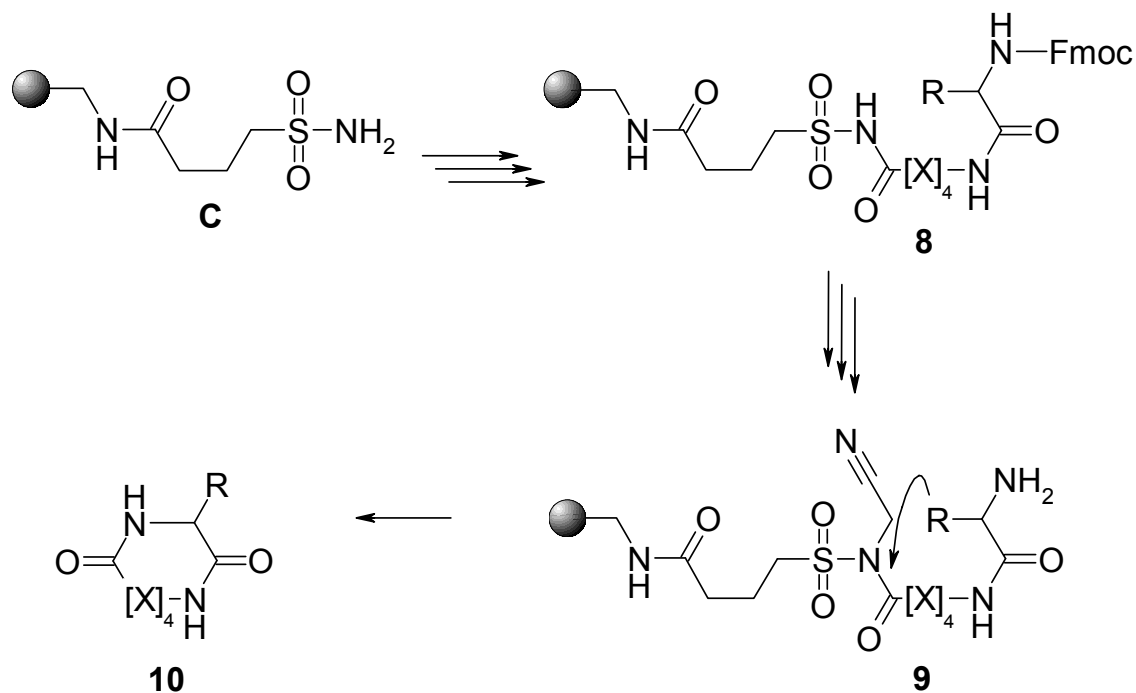


Abbildung 3: Synthese zyklischer Peptide nach Yang und Moriello.

Die unbestrittenen Vorteile dieser Synthesestrategie führten in den nachfolgenden Jahren zu einer weit verbreiteten Anwendung dieser Darstellungsweise²⁰⁻²² zyklischer Peptide.

1.2.3 Gewinnung von Thioestern für die chemischen Ligation von Peptiden

Durch die Erfindung der nativen chemischen Ligation²³ von Peptiden bestand plötzlich ein dramatisches Interesse an Herstellungsmöglichkeiten für Aminosäurethioester. Die hohe Empfindlichkeit einer direkten Thioesterbindung zum Polymer gegenüber Nukleophilen wie Piperidin schloss allerdings für lange Zeit die Anwendung von Standardprozeduren mit *N*-Fmoc-geschützten Aminosäuren aus. Erst die Verwendung des modifizierten Kenner-Linkers **C** durch Ingenito et al.²⁴ erlaubte einerseits den Peptidaufbau durch *N*-Fmoc-geschützte Aminosäuren, und nach Aktivierung andererseits die finale Abspaltung des Peptidfragmentes mit Thiolen und damit die effiziente Darstellung der gewünschten Thioester. Interessanterweise beobachteten Biancalana et al.²⁵ eine gewisse Überlegenheit der Aktivierung mit Trimethylsilyldiazomethan gegenüber der favorisierten Aktivierung mit Iodacetonitril, eine Tatsache die den bis dahin erfolgten Beobachtungen diametral gegenübersteht. Die Gewinnung von Thioestern entwickelte sich mehr und mehr zu einer Standardtechnik und so konnten zahlreiche Thioester²⁶⁻³⁸, Phosphopeptid- α -thioester³⁹, C-terminale Diphenylphosphinomethanthioester⁴⁰ und Glycopeptid- α -thioester⁴¹⁻⁴⁵ dargestellt werden. Dies ist heute der einzige Bereich, in dem der Kenner-Linker auf dem Feld der Peptidchemie eine bedeutende Rolle spielt.



1.3 N-Acylsulfonamide in der Festphasensynthese (SPOS) und der polymergestützten Synthese (PASP/cPASP)

1.3.1 Festphasensynthesen am Kenner-Linker

Bereits 1994 erkannten Backes und Ellman⁴⁶ die Vorteile der verhältnismäßig stabilen Substrat-Linker-Bindung des Kenner-Linkers, so dass der Linker eine breite Anwendung als polymer gebundenes Acylierungsreagenz, aber auch als Ankergruppe für Festphasensynthesen fand. Backes et al. bauten ursprünglich schrittweise ein kleines Set von Cyclooxygenase-Inhibitoren an der Linkervariante **B** auf und konnten Enolat-Alkylierungen und Suzuki-Kupplungen als mögliche Reaktionen zur Knüpfung von C-C-Bindungen durchführen (Abbildung 4).

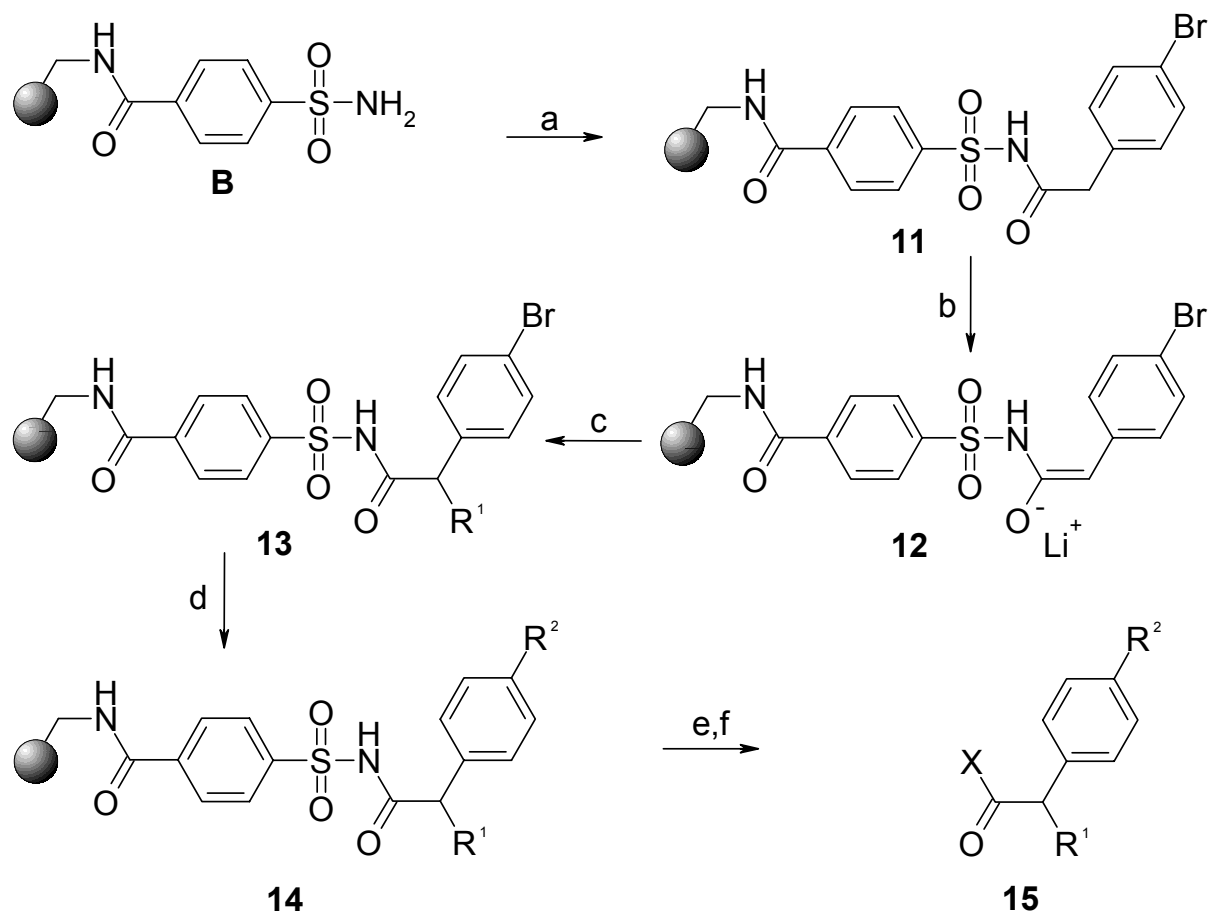


Abbildung 4: Erste Festphasensynthese am Kenner-Linker nach Backes et al. ((a) Pentafluorphenyl-4-bromphenylacetat; DMAP; (b) Lithium-diisopropylamid, THF, 0 °C; (c) Alkylhalogenid, 0 °C; (d) Alkyl-Bicyclo[3.3.1]borabicyclononan oder Arylboronsäure, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , THF, 65 °C; (e) CH_2N_2 ; (f) Hydroxid oder Amin).

Nach erfolgter Aktivierung mit Diazomethan konnten die hergestellten Acylreste erfolgreich auf Nukleophile wie Benzylamin, Piperidin und sogar Wasser übertragen werden; Anilin hingegen, als sehr schwaches Nukleophil, vermochte den hergestellten Acylrest nicht vom polymeren Träger zu trennen. Um aber das



Spektrum möglicher Abspaltungsreagenzien auch auf schwache Nukleophile wie aromatische Amine zu erweitern, musste die Reaktivität des aktiven Strukturelementes, also der *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamidfunktionalität erhöht werden. Backes et al. entwickelten daher eine Aktivierungsmethode mit Haloacetonitrilen wie Bromacetonitril und Iodacetonitril. Das intermediär erhaltene *N*-Acyl-*N*-cyanomethylsulfonamid zeichnet sich durch eine bedeutend höhere Aktivität gegenüber Abspaltungsnukleophilen aus; eine Eigenschaft die auf den nicht unbeträchtlichen Elektronenzug des Cyanomethylsubstituenten zurückzuführen ist. Selbst schwache Nukleophile wie Anilinderivate waren nun der Acylierung durch den modifizierten Kenner-Linker zugänglich.

1999 erweiterten Lew und Chamberlin⁴⁷ das Spektrum möglicher Reaktionen um die Wittig-Kupplung, die in Kombination mit der bereits genannten Suzuki-Kupplung die Darstellung einer Phenylstilben-Bibliothek erlaubte (Abbildung 5).

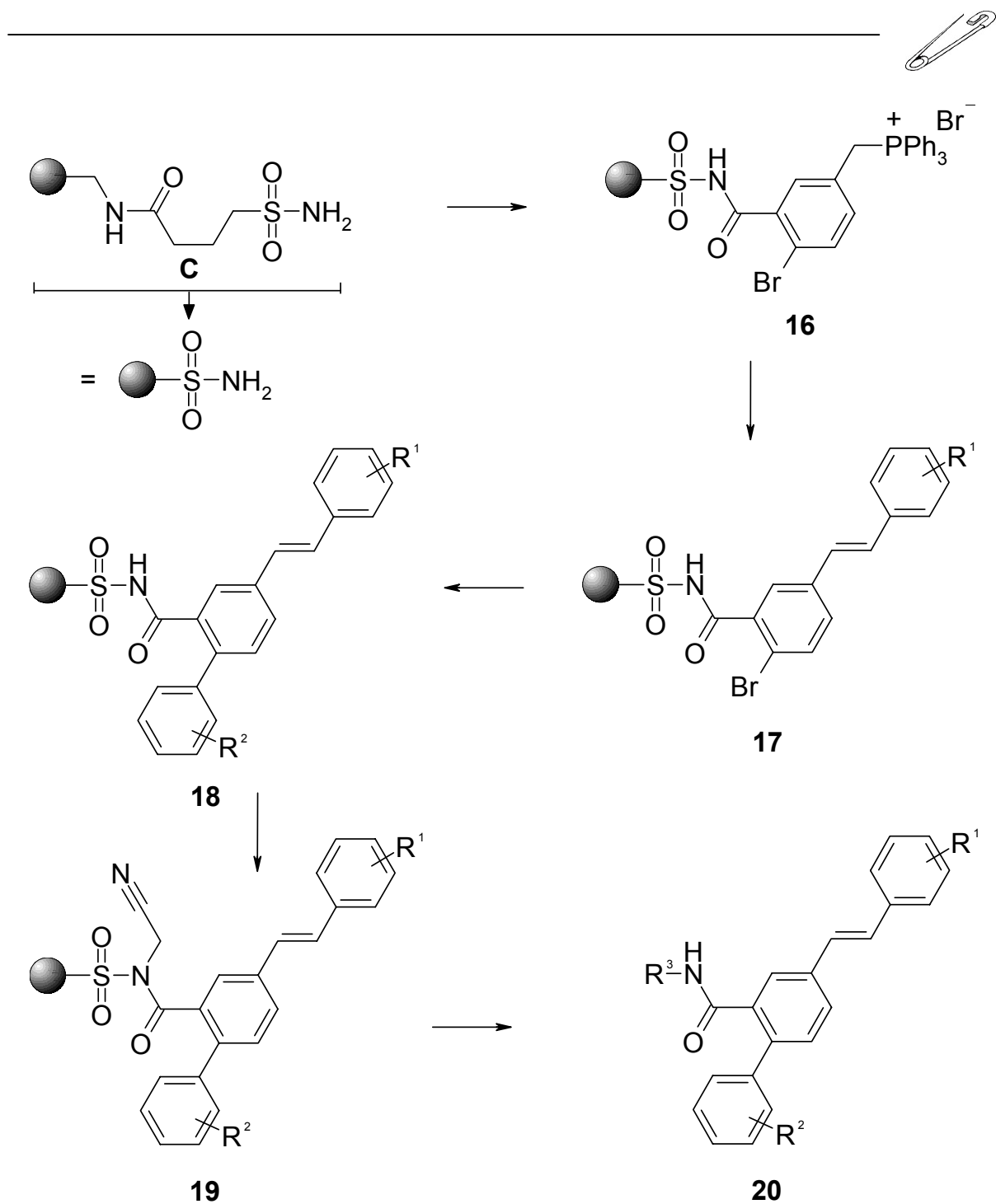


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Syntheseprotokolls nach Lew et al.

Erste Versuche von Yang⁴⁸ Arylindole an der Festphase mit Hilfe des Sulfonamidankers aufzubauen scheiterten anfangs und führten zu unerwünschten 2,6-Diphenyl-4,5-dihydro-2*H*-pyridazin-3-onen. Doch bereits ein Jahr später konnten Cooper et al.⁴⁹ über die erfolgreiche Indolsynthese am Kenner-Linker berichten. Dazu wurde in einem ersten Schritt 4-(4-Chlorobenzoyl)buttersäure an **B** gekuppelt und anschließende Umsetzung mit diversen Phenylhydrazinen führte schließlich zu den begehrten Indolderivaten (Abbildung 6).

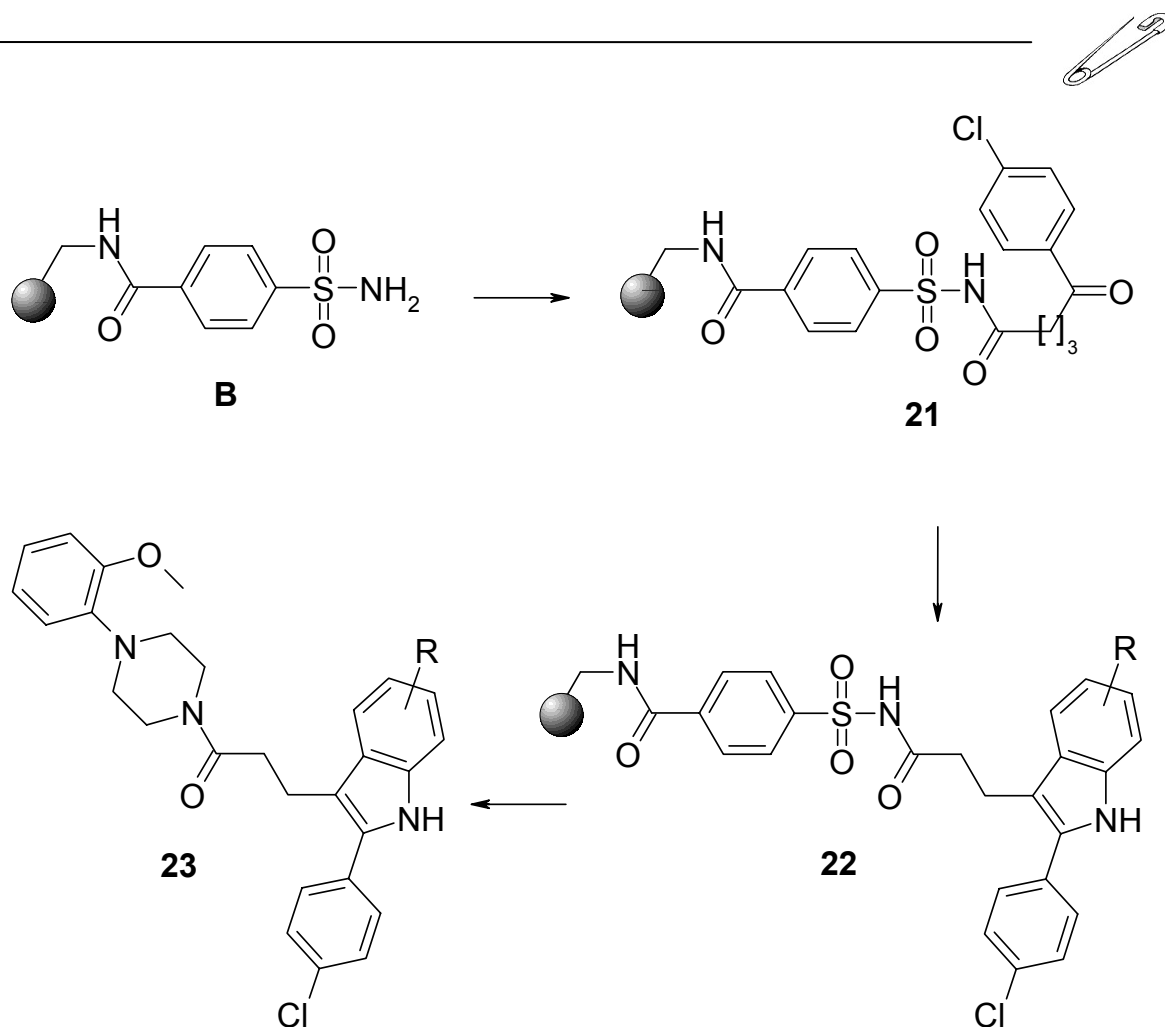


Abbildung 6: Synthese von Arylindolen nach Cooper et al.

Ähnlich verfahren 2002 Willoughby et al.⁵⁰ bei der Synthese einer 2-Arylindol-Misch-Bibliothek, wobei eine neue Aktivierungsmethode unter Mitsunobu-Bedingungen (vgl. Kapitel 4) entwickelt und vorgestellt werden konnte. Durch den Einsatz verschiedener Amino-Templates konnten Willoughby et al.⁵¹ und Wei et al.⁵² schließlich auf sehr einfache Art und Weise kleinere Pyrrolidin- und Piperidin-basierte Testbibliotheken erstellen, wobei erstmals Strukturelemente wie Harnstoffe und Sulfonamide am Kenner-Linker aufgebaut werden konnten (Abbildung 7).

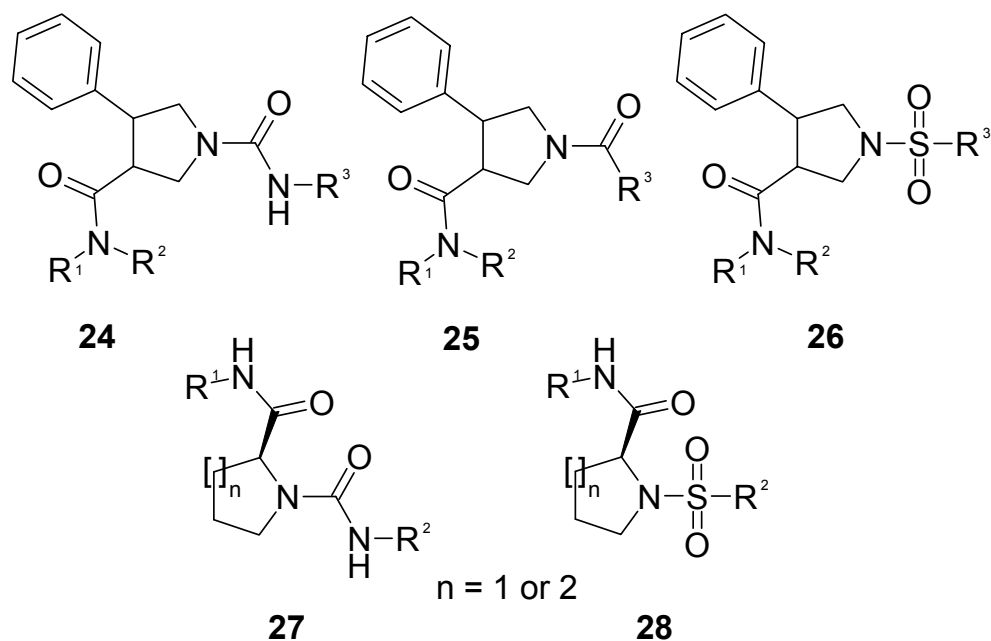


Abbildung 7: Grundkörper der von Willoughby et al. und Wei et al. hergestellten Substanzsets.

Im Jahre 2003 schließlich entwickelten Köhn et al.⁵³ eine Darstellungsmöglichkeit für Azide als potentielle Substrate für die Staudinger Ligation (Abbildung 8). Dabei konnten neben der bereits beschriebenen Suzuki-Kupplung auch reduktive Alkylierungen am Kenner-Linker **C** durchgeführt werden. Die benötigte Azido-komponente konnte sehr elegant im Abspaltungsschritt durch Azido-substituierte Amine in das Molekül eingeführt werden.

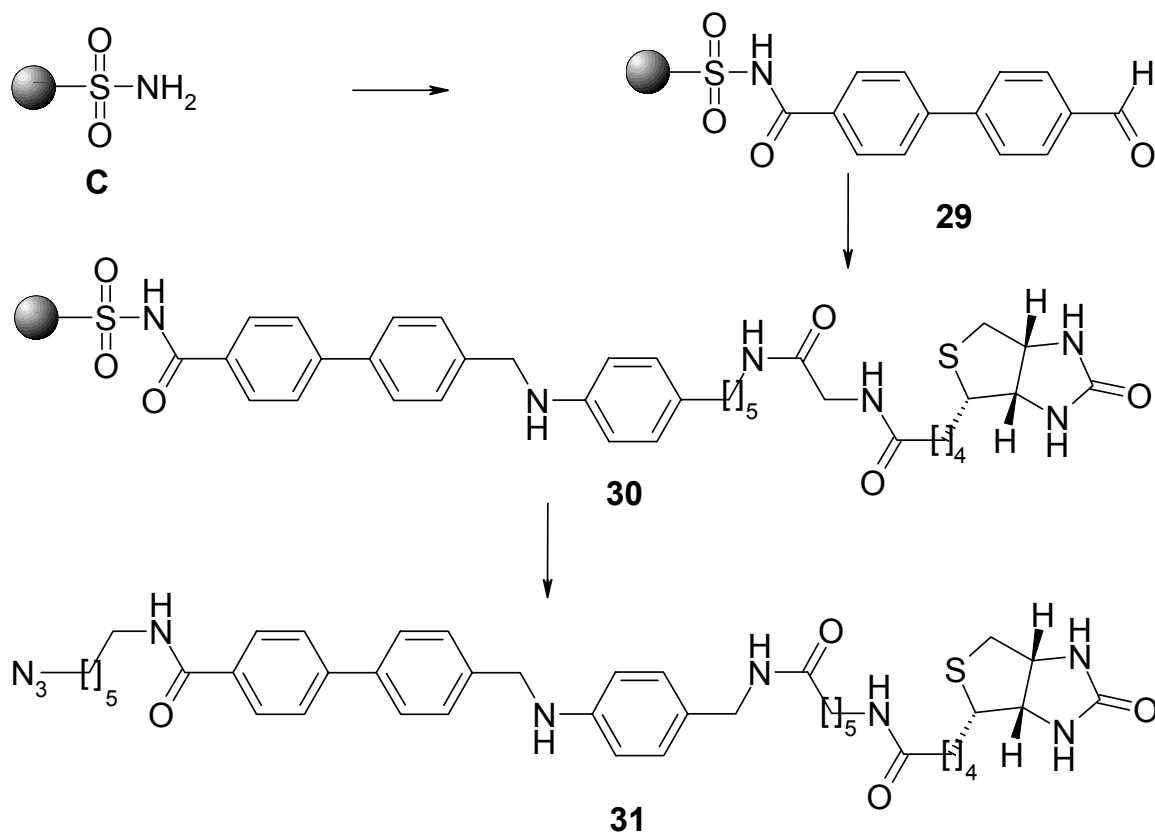


Abbildung 8: Aufbau und Abspaltung der von Köhn et al. konstruierten Azide als Substrate für die Staudinger Ligation.

Der Vollständigkeit halber seien in diesem Zusammenhang noch die Arbeiten von Kanemitsu et al.⁵⁴ zur Gewinnung von Tri- und Tetrasacchariden und von Luo et al.⁵⁵, die als neue Aktivierungsmethode eine radikalische spurlose („*traceless*“) Abspaltung durchführen konnten, erwähnt. Der von Luo et al. vorgestellte Weg der Aktivierung führt ebenfalls zu Carbonsäureamiden, wobei in diesem Fall als Besonderheit der am *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid befindliche Alkyl-Rest mit vom Polymer abgespalten wird und den Alkylteil des Carbonsäureamides liefert. Der Erfolg dieser Abspaltungsmethode zeigte allerdings eine starke Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des betreffenden Acylrests.

Neben der Kupplung von aktivierten Carbonsäuren an den Kenner-Linker gelang Fattori et al.⁵⁶ 2003 die Umsetzung von Isocyanaten mit der Sulfamoylfunktion des Kenner-Linkers zu den entsprechenden polymergebundenen *N*-Sulfonylharnstoffen (Abbildung 9). Nach Aktivierung mit Trimethylsilyldiazomethan und Abspaltung mit primären und sekundären Aminen konnten so unsymmetrisch substituierte Harnstoffe erhalten werden.

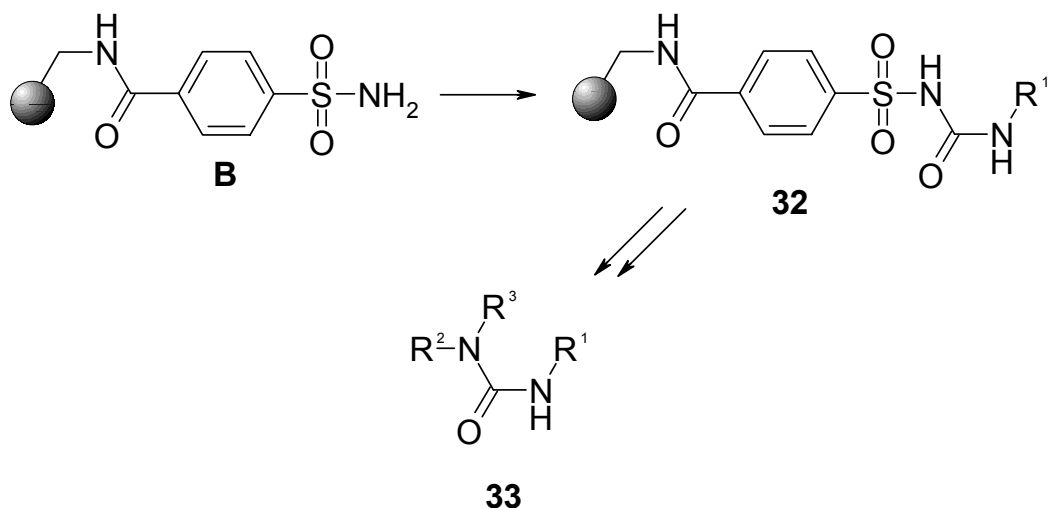


Abbildung 9: Synthese unsymmetrischer Harnstoffderivate nach Fattori et al.

Schließlich kann durch Kupplung von 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure an den Kenner-Linker **B** eine Vielzahl von Strukturelementen aufgebaut werden. So führt die nukleophile Substitution des Fluoratoms zu Nitroanilin-Derivaten, durch nachfolgende Reduktion der Nitrogruppe und anschließende Acylierung können die entsprechenden disubstituierten Dianiline erhalten werden. Des Weiteren sind Ringschlussreaktionen mit Carbonyldiimidazol (CDI) zu substituierten Benzimidazolinonen und mit Kohlensäure-Orthoestern wie Triethylorthoformiat zu substituierten Benzimidazolen möglich (Abbildung 10).

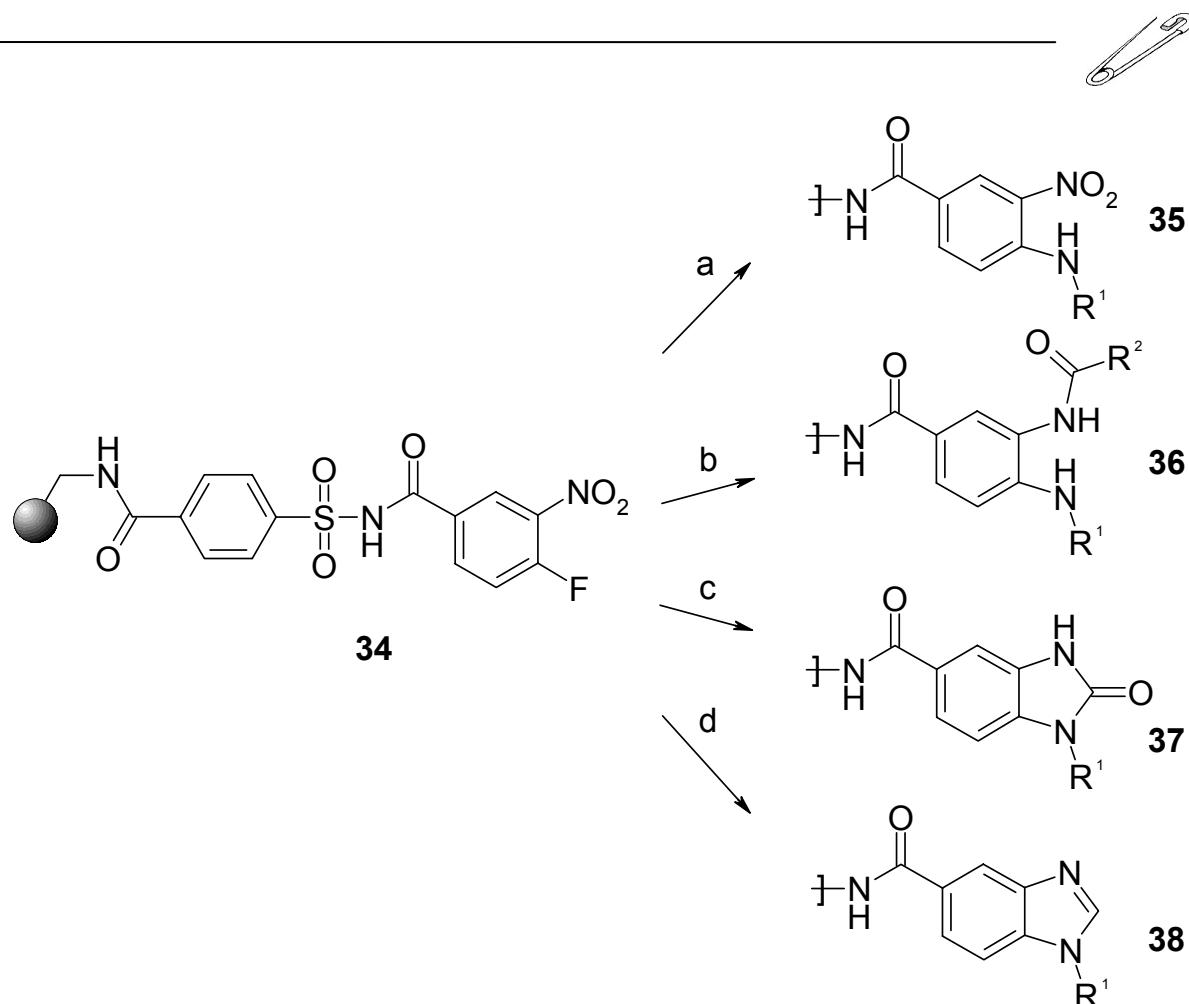


Abbildung 10: Von 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure ausgehend am Kenner-Linker aufgebaute Strukturelemente.

1.3.2 *N*-Chemoselektive Acylierungseigenschaften des Kenner-Linkers

Selektive Acylierungsreagenzien bieten gegenüber konservativen Acylierungsreaktionen gravierende Vorteile. So werden im Idealfall zeitaufwändige und kostenintensive Schutzgruppenoperationen hinfällig und anschließende Aufreinigungsprozeduren durch eine kleinere Anzahl an Nebenprodukten bedeutend erleichtert. Nicht ohne Grund ist daher auch ein wachsendes Interesse an Reagenzien mit derartigen Eigenschaften zu beobachten⁵⁷⁻⁵⁹. Die Verwendung des Kenner-Linkers in diesem Kontext beruht auf einer von Link et al.⁶⁰ beobachteten Nebenreaktion im Zuge eines SPPS-Protokolls. Dabei führten ungewollte Acylierungen von Sulfamoylgruppen zu Dimeren (vergleiche hier auch die Beladung von aminomethyliertem Polystyrol) und Ringsystemen. Durch weitere Untersuchung dieser Nebenreaktionen konnten schließlich polymergebundene Acylierungsreagenzien basierend auf dem Kenner-Linker entwickelt werden, die eine *N*-selektive Acylierung von Aminonukleosiden zuließen, ohne zu einer Bildung möglicher *N*- oder *O*-acylierter Nebenprodukte zu führen⁶¹. Diese besonders sinnvolle Kombination von Chemoselektivität mit den Vorteilen polymergebundener Reagenzien führte in den



Folgejahren zu einer breiten Anwendung, zahlreiche Nukleosid-basierende Substanzpools konnten so erfolgreich hergestellt werden. Systematische Variation der Amidodesoxy-Position führte zu Nukleosidderivaten, die in 2'-Position⁶²⁻⁶⁵, in 2'- und 5'-Position⁶⁴, in 3'-Position⁶⁶, in 3'-und 5'-Position⁶⁷ und in 5'-Position⁶⁸ jeweils nach Herstellung der entsprechenden Aminotemplate *N*-selektiv acyliert werden konnten. Zusätzlich konnten Guan et al.⁶⁹ und Zohrabi et al.⁷⁰ diese Strategie zur Gewinnung von 1,2,4-trisubstituierten Cyclopentanderivaten heranziehen. Aus diesen herausragenden Eigenschaften des Kenner-Linkers erwuchs schließlich im Jahr 2001 ein *N*-chemoselektives Biotinylierungsreagenz (s. u.).

1.3.3 Der inverse Kenner-Linker

Zur Synthese von *N*-Alkyl-sulfonamiden folgten 2001 Maclean et al.⁷¹ der Idee von Kenner und setzten dazu ebenfalls *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide ein. In diesem Fall wurde allerdings die Acyl-Komponente am Polymer fixiert und als aktive Zwischenstufe der entsprechende Pentafluorphenylester an der Festphase erzeugt. Nachfolgende Umsetzung mit Sulfonamiden in Gegenwart von DIPEA und DMAP führte zu *N*-Acylsulfonamiden (**D**), die in einem weiteren Schritt leicht mit Methyljodid zu den analogen *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamiden reagierten. Die gewünschten *N*-Alkylsulfonamide konnten schließlich einfach durch Zugabe von methanolischer Ammoniaklösung vom Polymer abgetrennt werden (Abbildung 11).

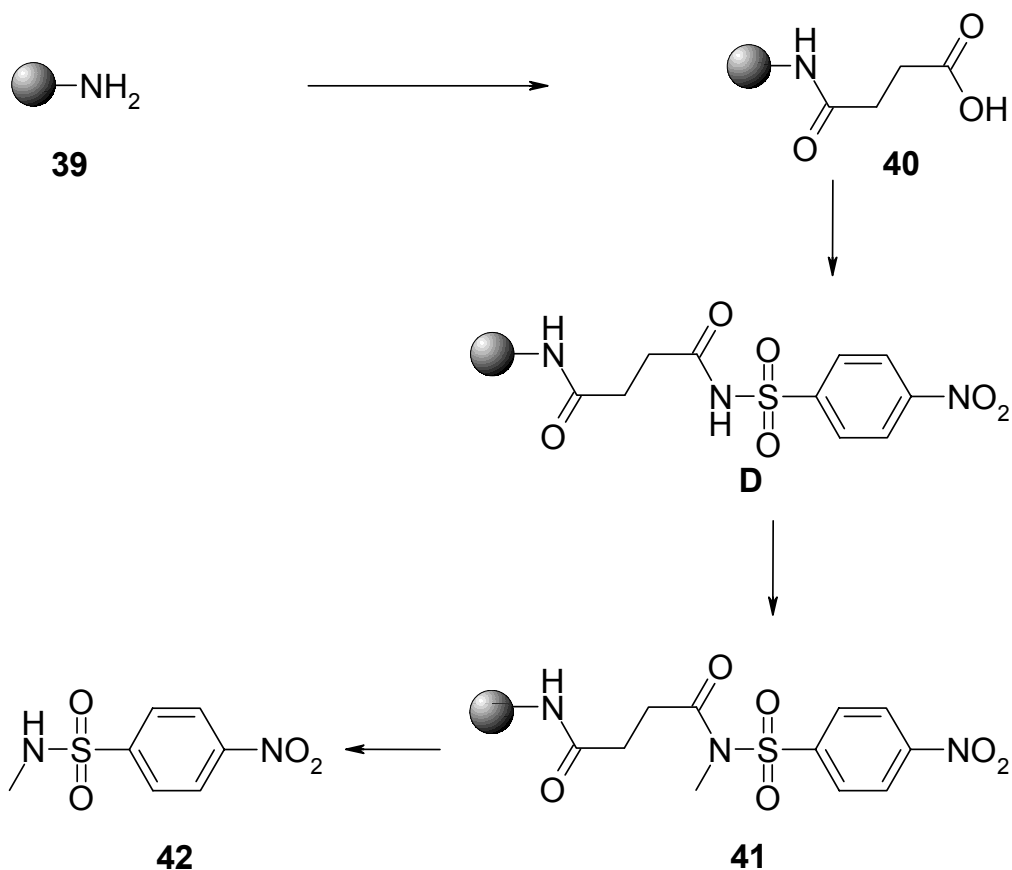


Abbildung 11: Herstellung und Produktabspaltung am inversen Kenner-Linker **D**.



Maclean et al.⁷² konnten so durch den Einsatz von [¹¹C]-Methyliodid eine sehr elegante und schnelle Methode zur Gewinnung von Radiopharmazeutika erarbeiten, die benötigte Verbindungen zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter einem vergleichsweise geringen praktischen Aufwand liefern konnte. Ausführlichere Untersuchungen verdeutlichten allerdings die geringfügige Überlegenheit von REM-Linkern („**R**egenerating **M**ichael **A**cceptor“) gegenüber dem inversen Kenner-Linker, so dass nähere Untersuchungen bis jetzt ausblieben.

Unabhängig von Kenners Sicherheitsanker finden sich noch einige wenige weitere Anwendungen von *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamiden im Bereich der Festphasensynthese in der Literatur. So nutzten Thompson et al.⁷³ die stabilen Eigenschaften von *N*-Acylsulfonamiden als Schutzgruppe für eine Carbonsäurefunktionalität im Zuge einer Synthese von Prostaglandinderivaten (Abbildung 12). Zur Abtrennung der Schutzgruppe wurde intermediär das reaktive *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid durch Alkylierung gewonnen, wobei die nachfolgende Umsetzung mit Benzylamin zum korrespondierenden *N*-Benzylcarboxamid führte.

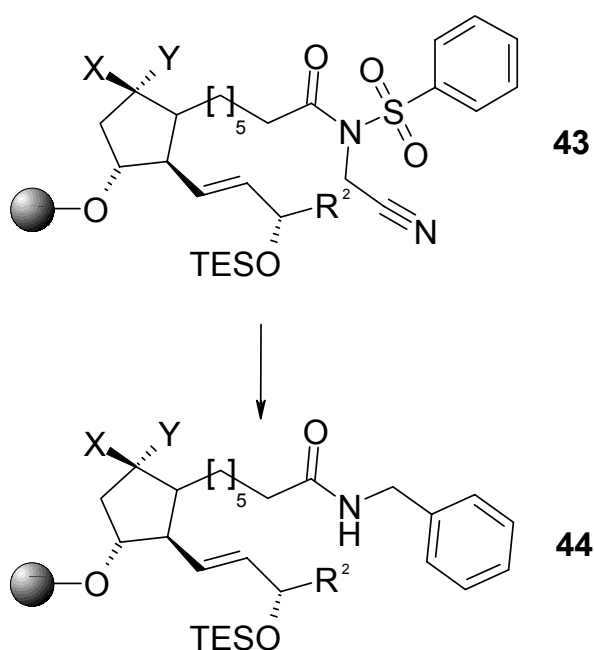


Abbildung 12: *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide als Schutzgruppe nach Thompson et al.

Schließlich stellten 2001 Xiong et al.⁷⁴ Acylbiarylsulfonamide an einem HMPB-Linker (HMPB = 4-(4-Hydroxymethyl-3-methoxyphenoxy)buttersäure) her und beobachteten im Verlauf der Synthese eines Harnstoffrestes die ungewollte Entstehung von *N*-Alkyl-*N*-aminoacylsulfonamiden. Xiong et al. führten ihre Beobachtungen auf die Anwesenheit einer alkylierten Sulfonamidfunktionalität zurück und konnten in Analogie zu den Abspaltungsbedingungen von Kenner durch einfache Zugabe von Dimethylamin als Nukleophil die ursprünglich präsente und erwünschte Sulfonamidfunktionalität wieder regenerieren.



1.3.4 Weitere Anwendungsgebiete des Kenner-Linkers

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Anwendungen des Kenner-Linkers und seinen Modifikationen, finden sich in der Literatur zahlreiche Beispiele über den möglichen Einsatz zur Substanzmarkierung, bzw. Biotinylierung mit Hilfe polymergebundener *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide. Dabei nehmen speziell in der Peptidchemie fluoreszierende Strukturelemente wie zum Beispiel 7-Amino-4-methylcumarin (AMC) aufgrund der vergleichsweise einfachen Detektierbarkeit eine zentrale Rolle ein. Backes et al. konnten erstmals 1999³ und in ausführlicher Art und Weise 2000¹² den Aufbau von Tripeptiden am Kenner-Linker **C** mit finaler Abspaltung durch AMC-derivatisiertes Lysin oder Arginin im Rahmen der Herstellung einer Positions-abtastenden Bibliothek („positional scanning library“; PSC library) demonstrieren.

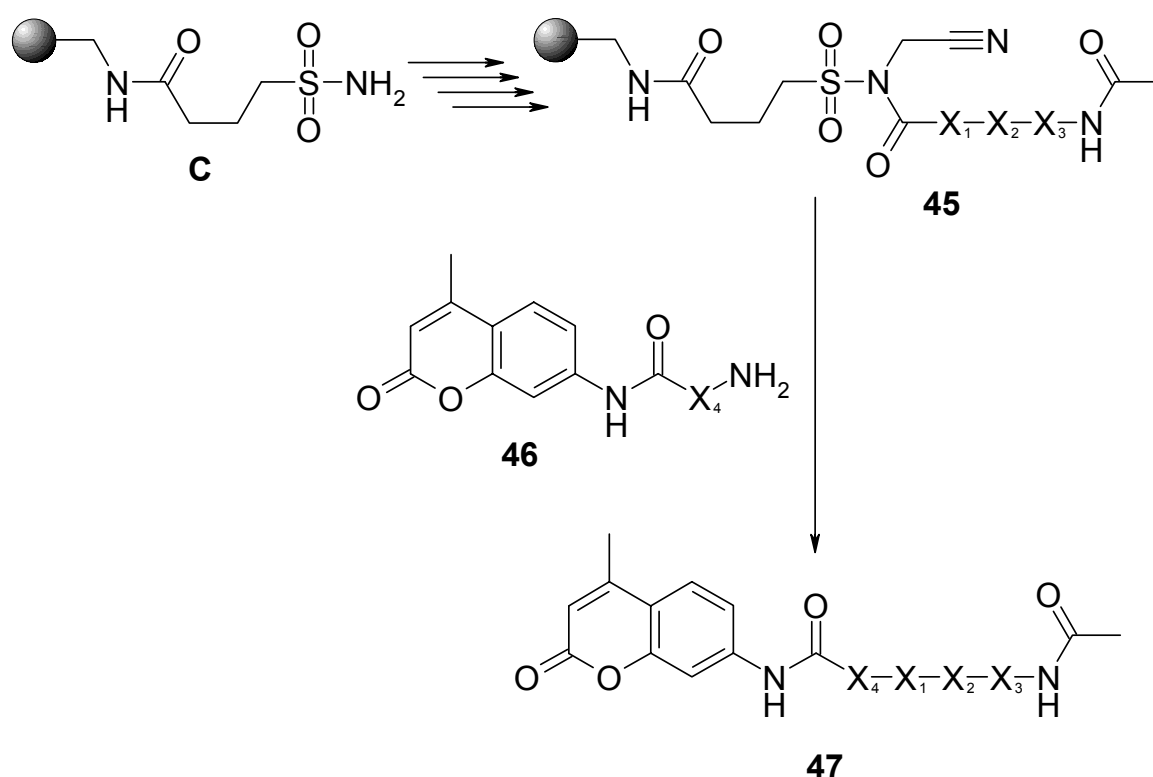


Abbildung 13: Übertragung des AMC-Fluorophors auf ein Tripeptid nach Backes et al.

Waren die am Fluorophor fixierten Aminosäuren bei Backes et al. noch auf Lysin und Arginin beschränkt, konnten Sheppeck et al.¹¹ diese Position (Abbildung 13) noch zusätzlich mit jeder beliebigen Aminosäure besetzen, so dass die mögliche Anwendungsbreite noch um ein Vielfaches erhöht werden konnte.

In diesem Kontext sollten auch die Anwendungen des Kenner-Linkers als *N*-chemoselektives Biotinylierungsreagenz erwähnt werden. Die hochaffinen Komplexe von Biotin mit Streptavidin und Avidin sind häufig zentrales Element zahlreicher bioanalytischer Anwendungen⁷⁵, so zum Beispiel im Bereich auf SPR-



basierender („surface plasmon resonance“) Biosensoren⁷⁶. Möglichkeiten zur quantitativen und selektiven Übertragung von Biotin auf Zielstrukturen, Liganden etc. und die anschließende produktschonende Gewinnung der biotinylierten Produkte ohne zeitintensive und kostspielige Aufreinigungsprozeduren erfreuen sich daher einer großen Nachfrage. 2001 konnten Golisade et al.⁷⁷ erstmals Biotin über die enthaltene Valeriansäure-Kette an den Kenner-Linker **B** kuppeln und nach Aktivierung erfolgreich auf verschiedenen Amino-Template übertragen. Diese Methodik setzte allerdings den Aufbau des Spacerfragments am Abspaltungsamin voraus. Eine entscheidende Verbesserung konnte 2004 von Herforth et al.⁷⁸ durch den schrittweisen Aufbau von Polyoxyethylen-, bzw. Polyhexanoylaminoketten und sukzessiver Fixierung von Biotin an der Festphase erreicht werden (Abbildung 14). Dieser Wechsel der Synthesestrategie ermöglichte die direkte Kupplung eines Spacer-Biotin-Fragments an ein entsprechendes Substrat, ohne auf vorhergehende Syntheseoperationen an dem unter Umständen sehr wertvollen Intermediat angewiesen zu sein. Die Größe und der Aufbau des Spacers sind nahezu beliebig variabel und die Risiken von Syntheseoperationen an der Zielstruktur können dadurch auf ein Minimum reduziert werden.

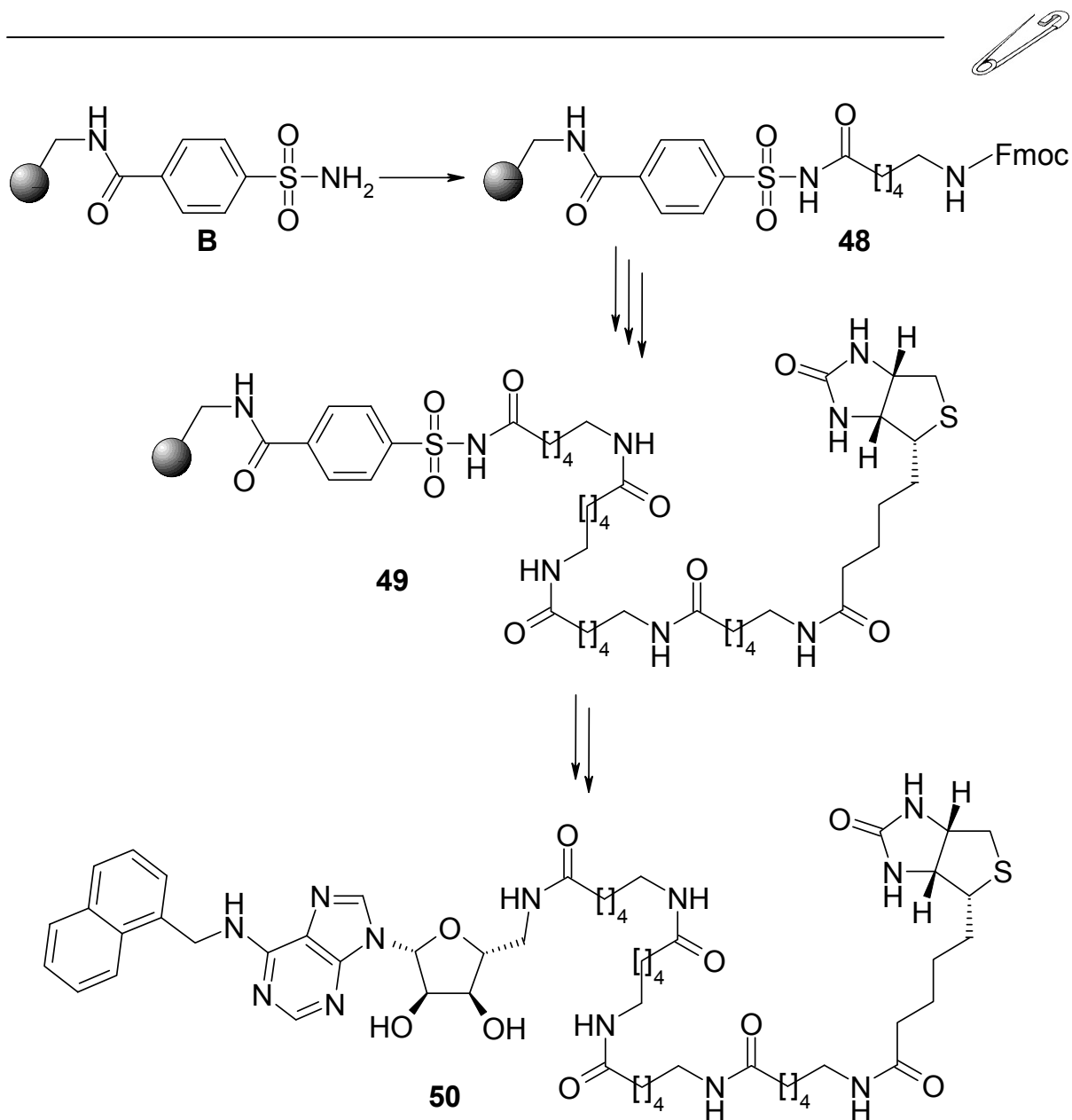


Abbildung 14: Aufbau von Spacer-Biotin-Fragmenten nach Herforth et al.

Als Hinklin und Kiessling⁷⁹ 2002 unerwarteterweise die quantitative Abspaltung von Paramethoxybenzylether-Schutzgruppen (PMBA) in Gegenwart von Sulfonamiden und katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure (TfOH) beobachteten, entwickelten sie daraus eine neue Standardprozedur zur selektiven Entfernung von PMBA-Schutzgruppen (Abbildung 15). Dabei wurde der Kenner-Linker als polymergebundenes Sulfonamidäquivalent eingesetzt, so dass der entstehende Paramethoxybenzyl-Rest sehr elegant abgefangen und letztendlich durch Filtration entfernt werden konnte.

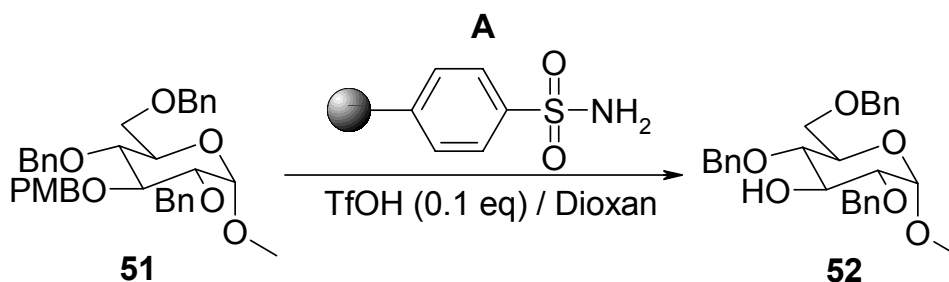


Abbildung 15: Einsatz polymergebundener Sulfonamidäquivalente nach Hinklin et al.

1.3.5 Kupplungs-, Beladungs-, Aktivierungs- und Abspaltungsbedingungen/ Praktische Aspekte um den Einsatzes des Kenner-Linkers

Im Rahmen dieser Arbeit wurde in der Regel von kommerziell verfügbarem aminomethylierten Polystyrol als Basispolymer ausgegangen. Umsetzung mit 4-Sulfamoylbenzoesäure mittels in situ Hydroxybenzotriazolesterkupplung führt zum Kenner-Linker **B** in der nach Ellman modifizierten Form (Abbildung 16). Dieser Schritt über den intermediär gebildeten Hydroxybenzotriazolester ist unvermeidlich, um eine unerwünschte Acylierung, entsprechend der späteren Beladung des Linkers mit Carbonsäuren, mit 4-Sulfamoylbenzoesäure zu verhindern. Dieser erste für alle Folgereaktionen essentielle Schritt kann durch Bromphenolblauzusatz einfach und zuverlässig verfolgt werden (vergleiche Kapitel 3) und führte letztendlich zu Beladungsgraden zwischen 1,10 – 1,30 mmol Sulfamoylfunktionen pro Gramm getrocknetem Harz. Daneben können elementaranalytische Untersuchungen des Schwefelanteils oder der Kaiser-Test⁸⁰ zur Überprüfung der Linkerkupplung herangezogen werden. Beide Methoden stellen allerdings aufgrund des irreversiblen Verlustes des Polymers und der hochgradig toxischen Zusammensetzung der einzusetzenden Reagenzlösungen bezüglich des Kaiser-Tests, bestehend aus Pyridin, Kaliumcyanid, Phenol, Ninhydrin und Ethanol, keine echten Alternativen dar.

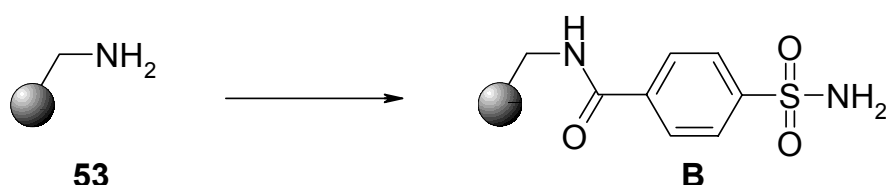


Abbildung 16: Herstellung des Kenner-Linkers **B** in der nach Ellman modifizierten Form.

Eine nachfolgende Verankerung von Carbonsäuren kann prinzipiell über verschiedene aktivierte Carbonsäurederivate erfolgen, wobei die Kupplungs-



bedingungen ungleich drastischer als beim Einsatz von Aminosäuren gewählt werden können, da die in dieser Arbeit verwendeten Carbonsäuren keine α -ständigen Chiralitätszentren aufweisen, die Gefahr von Razemisierungen also nicht gegeben war. Dem denkbaren Einsatz von Carbonsäurehalogeniden und Carbonsäureestern, ist eine vorgeschaltete in situ Aktivierung von Carbonsäuren mit Carbodiimiden zu den entsprechenden Anhydriden oder O-Acylharnstoffen vorzuziehen, da hier in der Regel bereits nach der ersten Umsetzung nahezu quantitative Beladungen erhalten werden können (Abbildung 17). Dabei hat sich ein vierfacher Überschuss an Carbonsäure in Anwesenheit von DIPEA als Hilfsbase und DMAP als Katalysator bewährt.

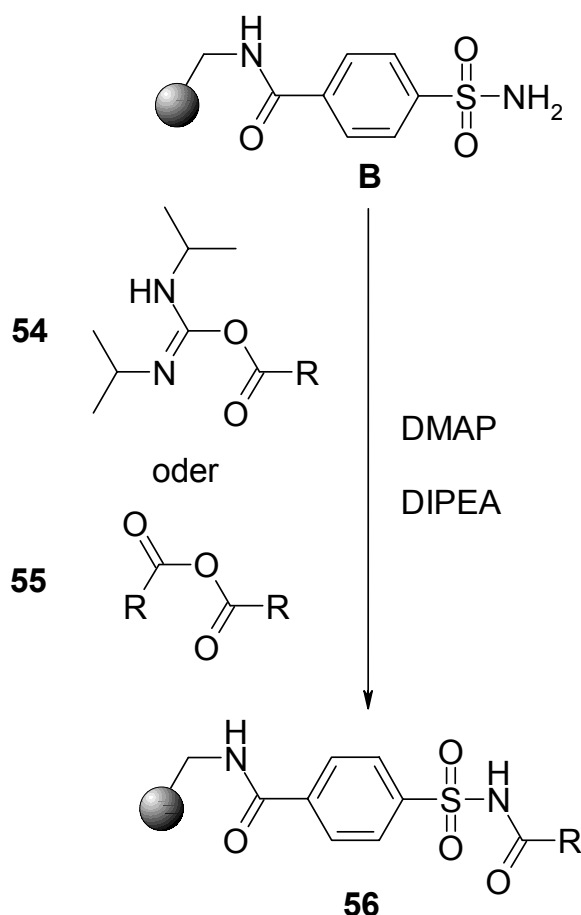


Abbildung 17: Beladung des Linkers mit aktivierten Carbonsäurederivaten.

Der Acylrest ist in diesem Zustand fest an den Sulfamoyl-Anker geknüpft und gegenüber hydrolytischen Effekten, sei es durch das Reaktionsmedium oder Lagerungsbedingungen bedingt, verhältnismäßig inert. Dieser Zustand prädestiniert den Kenner-Linker zur Synthese kleiner Molekülstrukturen an der Festphase, da die dazu erforderlichen, häufig drastischen Reaktionsbedingungen nicht zu einem ungewollten Verlust der Zielstruktur führen. Zur Abspaltung und Übertragung der Acylfunktion muss der Linker in einem weiteren Schritt durch Alkylierung aktiviert, bzw. um bei dem Vergleich mit Nobels Dynamit zu bleiben, gezündet werden (Abbildung 18).

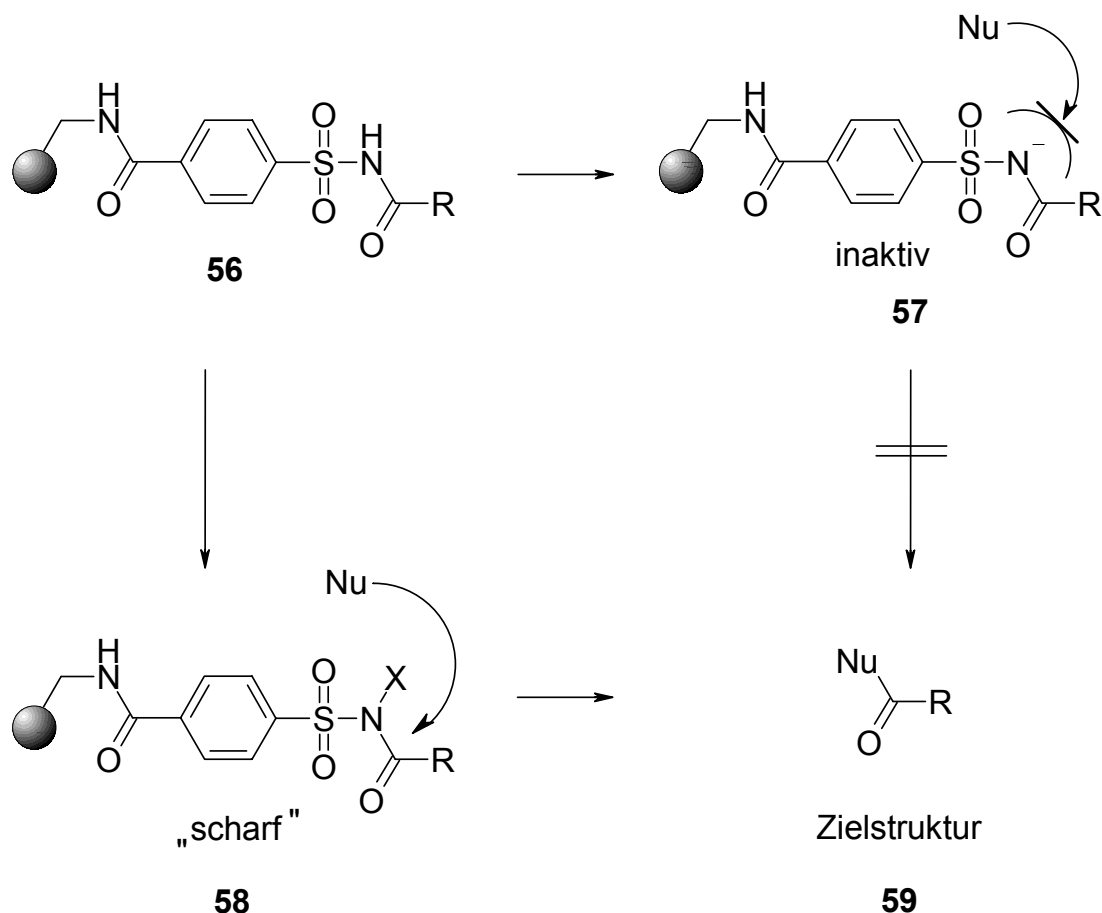
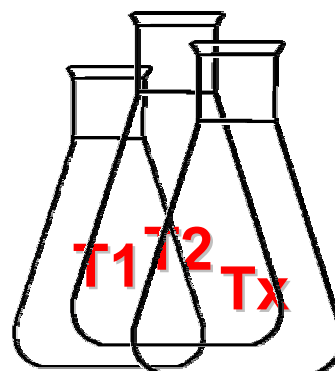
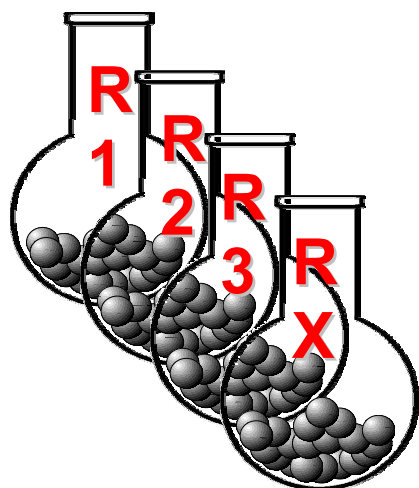
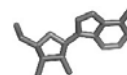


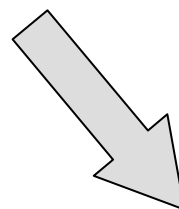
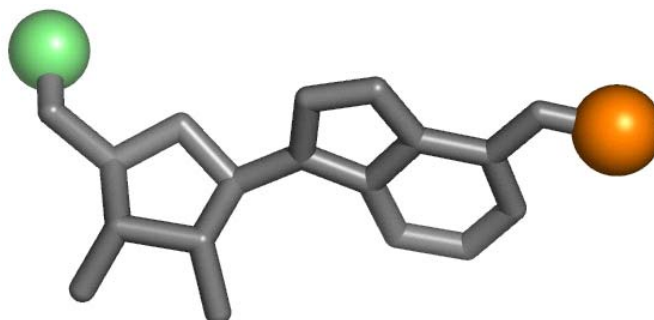
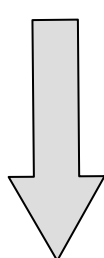
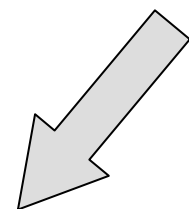
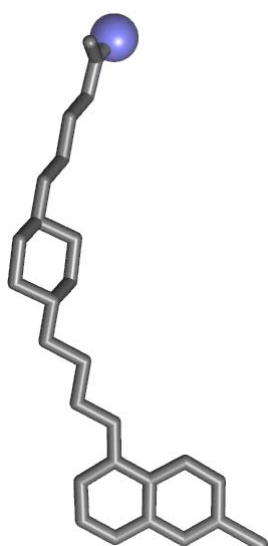
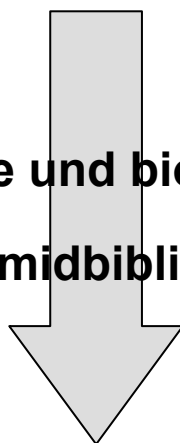
Abbildung 18: Mechanismus der Aktivierung des Kenner-Linkers.

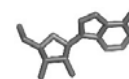
Zur Alkylierung, respektive Aktivierung des Linkers zum *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid verwendete Kenner ursprünglich Diazomethan. Mittlerweile stehen allerdings zahlreiche Alternativen zur Verfügung, wie zum Beispiel Trimethylsilyldiazomethan, Haloacetonitrile und *O*-Alkylisoharnstoffe. Eingehendere Betrachtungen zu diesem Aspekt werden in Kapitel 4 diskutiert.

George W. Kenner eröffnete 1971 durch die Erfindung des chemischen Sicherungsankers ein völlig neues Spektrum auf dem Gebiet der polymergestützten Synthese. Zahlreiche Anwendungen in bioorganischer und medizinischer Chemie verdeutlichen die revolutionäre Idee und die gravierenden Vorteile, die ein sowohl stabiler als auch leicht spaltbarer Linker in der Synthese bietet. Leider konnte auch Kenner, abermals in Analogie zu dem traurigen Ende Alfred Nobels, an den Folgen seines Konzeptes und der späten Renaissance seiner Erfindung nicht mehr teilhaben, sein bahnbrechender geistiger Beitrag wird aber ohne Zweifel auch in Zukunft ein zentraler Bestandteil biologisch, chemisch oder medizinisch ausgerichteter Anwendungen sein.



2. Parallelsynthese und biologische Testung von Amidbibliotheken





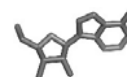
2.1 Parallelsynthese und biologische Testung von substituierten Adenosinderivaten

2.1.1 Einleitung

Durch die umfangreiche Präsenz des Adenosinmotivs in biologischen Systemen⁸¹⁻⁸⁵ bietet sich eine schrittweise Verfremdung dieses Ausgangstemplats zur Entwicklung potentiell bioaktiver Moleküle an. Adenosin greift einerseits selbst über spezielle Adenosinrezeptoren in physiologische Prozesse ein⁸⁶⁻⁸⁸. Durch Manipulation dieser Prozesse erhofft man sich neue Behandlungsmöglichkeiten von Krankheitsbildern wie Bluthochdruck, Nierenversagen, akutem Lungenversagen, Herzrhythmusstörungen, kognitiven Defekten etc. Andererseits ist Adenosin als Partialstruktur präsent sowohl in Coenzymen wie Nikotinadenindinukleotid (NAD⁺), als auch substantieller Bestandteil Adenin-haltiger Nukleotide und als solches beteiligt an der Proteinbiosynthese und der Speicherung von Erbinformationen. Diese ubiquitäre Präsenz von Adenosin in biologischen Systemen bietet hervorragende Ansatzpunkte zur Therapie zahlreicher Erkrankungen, zugleich stellt die starke Verbreitung von Adenosinbindungsstellen auch ein hohes Risiko für unerwünschte Wechselwirkungen und damit unspezifische Toxizität dar⁸⁹⁻⁹¹. Eine erhöhte Selektivität hinsichtlich gewünschter Aktivitäten des Adenosinmoleküls kann allerdings durch gezielte Verfremdung einzelner oder mehrerer Molekülareale erreicht werden.

In diesem Zusammenhang stellen einige parasitäre Protozoen wie zum Beispiel *Plasmodium falciparum* und *Trypanosoma brucei* ssp. eine Besonderheit dar. Diese verfügen nicht über eigene Mechanismen zur de novo-Synthese von Purinbausteinen wie Adenosin und sind daher zur aktiven Aufnahme von Adenosin aus der Umgebung über spezielle Purintransporter-Proteine gezwungen⁹²⁻⁹⁶. Hinsichtlich der früher dogmatisch angestrebten Selektivität antiinfektiv wirkender Substanzen ergeben sich daher völlig neue Angriffskonzepte. So sollte ein optimales Antiinfektivum nicht nur gezielt auf eine Struktur im Erreger wirken, sondern diesen vielmehr an mehreren Orten zeitgleich attackieren und so einen möglichst schnellen Niedergang des Erregers bewirken. Adenosin-imitierende Substanzen könnten diese selektive Bekämpfung von Erregern ermöglichen ohne primär den Wirt zu schaden, da diese Strukturen gezielt im Erreger angereichert werden. Zusätzlich werden potentiell aktive Adenosin-ähnliche Strukturen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht nur über einen singulären Angriffspunkt wirken, sondern aufgrund der starken Verbreitung in biologischen Systemen multiple Zielstrukturen haben. Diese „Schrotschuss“-Strategie erlaubt es dem Erreger nicht mehr über einfache punktuelle Mutationen einen wirksamen Resistenzmechanismus zu entwickeln, sondern erfordert die nahezu zeitgleiche Mutation mehrerer Zielstrukturen.

Aus chemisch-präparativer Sicht bieten sich zu diesem Zweck mehrere Ansatzpunkte an. Adenosin besteht aus der Pentafricanose Ribose, die β -



glykosidisch mit dem N^9 -Atom des anellierten Heterocyclus 6-Aminopurin verknüpft ist.

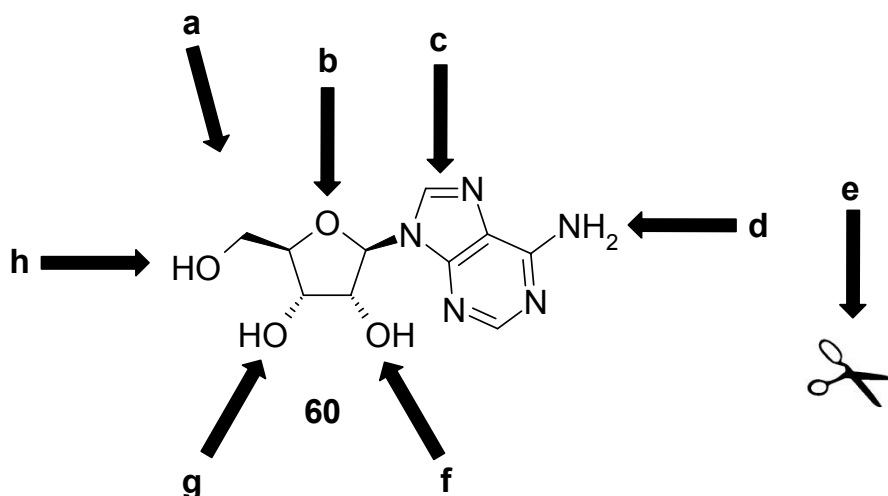
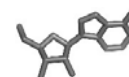


Abbildung 19: Ansatzpunkte möglicher Modifikationen am AdenosinGrundkörper.

Eine chemische Modifikation des Adenosinskeletts **60** bietet sich in den Positionen **a-h** (Abbildung 19) an. Neben der Substitution der Methylenprotonen in 5'-Position (**a**) durch zum Beispiel Fluor, ist eine Oxidation des Kohlenstoffes zur Carbonsäure oder aber auch eine Kettenverlängerung durch unter Umständen weitergehend substituierte Alkylketten durchführbar. Der zentrale Tetrahydrofuranring kann durch Cyclopentan oder daraus abgeleitete Heterocyclen wie das azaloge Tetrahydropyrrol ersetzt werden (**b**). Die Auswirkungen derartiger Veränderungen am Adenosingerüst sind allerdings dramatisch, die resultierende räumliche Stellung der Substituenten zeigt kaum noch Ähnlichkeiten zum Ausgangstemplat Adenosin. Denkbare Veränderungen am Puringerüst (**c**) beinhalten sowohl die Verschiebung oder Substitution der Heteroatome, als auch die Anknüpfung weiterer Bausteine an den Grundkörper. Die primäre Aminogruppe in N^6 -Position (**d**) kann leicht mit weiteren Substituenten versehen, oder auch durch andere Atome wie Kohlenstoff, Sauerstoff oder durch Halogene ersetzt werden. Bezüglich der beiden heterocyclischen Systeme Purin und Tetrahydrofuran sind Veränderungen wie Vergrößerungen, Verkleinerungen und ein partielles Aufschneiden der Ringsysteme realisierbar (**e**). Die alkoholischen Funktionen in 2'-, 3'- und 5'-Position (**f-h**) können entweder direkt, durch Verknüpfung mit weiteren Resten über zum Beispiel Ether- oder Esterbrücken variiert werden, oder aber durch andere, eventuell ebenfalls weitergehend substituierte, funktionelle Gruppen ersetzt werden. Unabhängig von den bereits erwähnten Modifikationen sind auch Variationen der Stereochemie am Tetrahydrofuranring oder verbrückende und rigidisierende Änderungen möglich. Die „molekulare Ähnlichkeit“ solcher Derivate ist allerdings nicht mehr zwangsläufig gegeben und ein Erkennen dieses Substrates seitens des biologischen Zielsystems als Adenosin-ähnlicher Baustein ist äußerst fraglich.

Allen in dieser Arbeit erschlossenen strukturellen Modifikationen ist die abschließende Acylierung mit Hilfe polymergebundener Acylierungsreagenzien

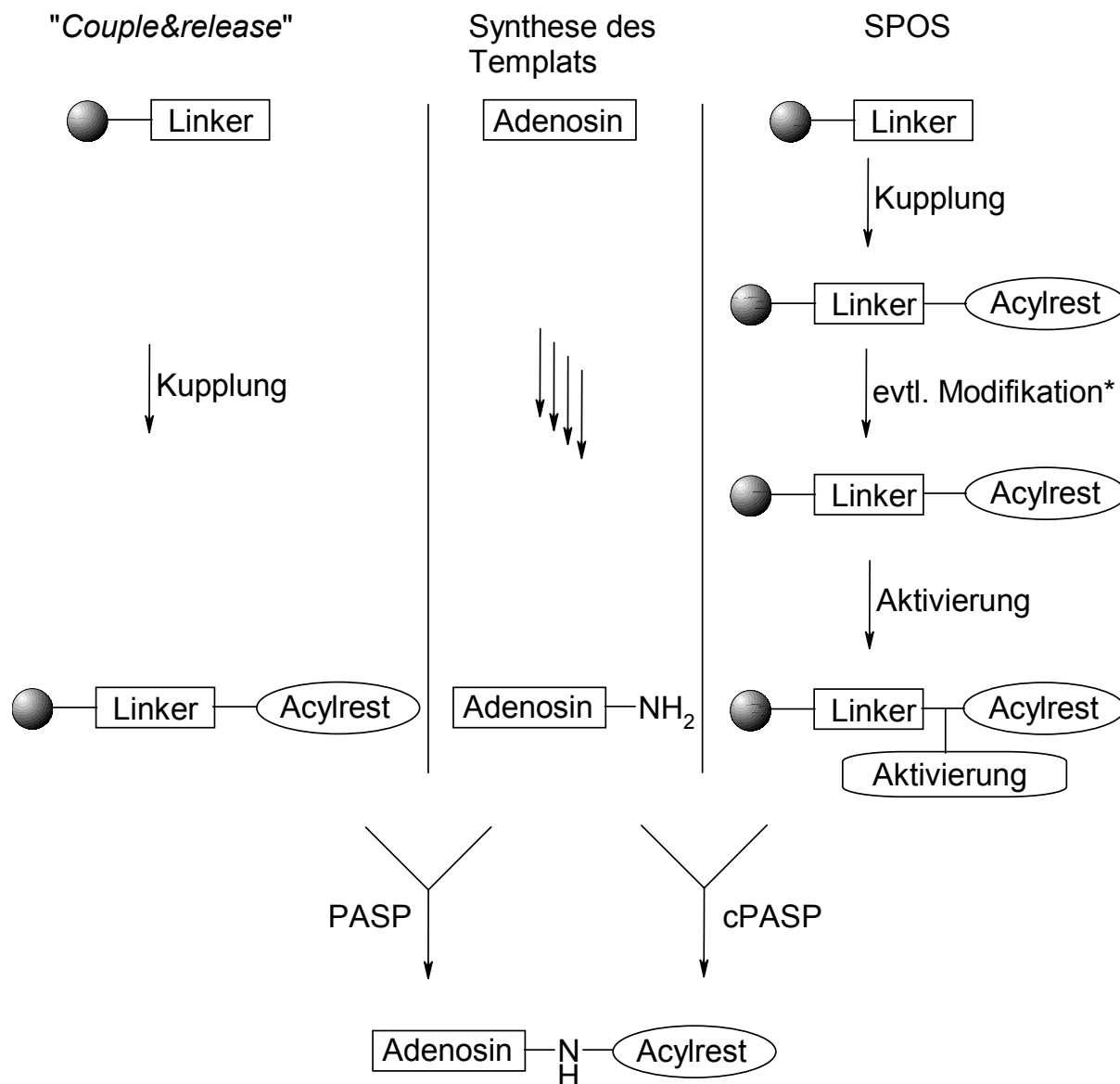
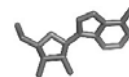


gemeinsam. Dabei wurden ausschließlich Amide durch Acylierung der Amino-Template erhalten. Der Vorteil der Amidbindung gegenüber anderen verbreiteten funktionellen Gruppen wie Ester- und Etherstrukturen, liegt in der Konservierung der Wasserstoffbrückenbindungseigenschaften der ursprünglich präsenten OH-Gruppe. Sowohl die Substitution durch Ether, als auch durch Ester führen zu einem Totalverlust der Wasserstoffbrückendonorfunktionalität. Im Hinblick auf eine potentielle Zielstruktur in einem biologischen System würde so das Risiko einer ungünstigen Wechselwirkung mit peptidischen Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren in Bindungstaschen ungleich erhöht werden. Die Substitution der OH-Funktion durch eine Amidogruppe umgeht dieses Risiko, da diese nach wie vor als Wasserstoffbrückendonor wirken kann. Zusätzlich sind Amide unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen darstellbar und zeichnen sich in der Regel durch hohe Stabilitäten aus, eine Tatsache die den praktischen Umgang mit Substanzen dieser Klasse erleichtert.

2.1.2 Synthesekonzept zur Parallelsynthese verschiedener

Adenosinderivate

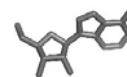
Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Adenosinderivate zeigen Strukturvariationen an der N^6 -Position des Purinskeletts (**d**) und in 5'-Position der Ribose-Einheit (**h**). Dabei wurde bei der Synthese aller Strukturen ein konvergentes Syntheseregime verfolgt. Auf der einen Seite wurde durch konservative Synthese in Lösung ein Adenosin-abgeleitetes Amino-Templat präpariert. Dabei wurden Aminogruppen in 5'-Position entweder direkt oder über einen Propenyl-Spacer, aber auch in C(6)-Position des Adeninelementes durch einen 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin-Spacer bereitgestellt. Die benötigte Acylkomponente wurde andererseits parallel zur Templatsynthese an einem polymeren Träger fixiert und in einigen Fällen dort weitergehend modifiziert. Die beiden dabei verwendeten Linker unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer Funktionalität und den benötigten Übertragungsbedingungen. Zum einen diente der bereits in Kapitel 1 ausführlich diskutierte Kenner-Linker als Anker für die entsprechenden Carbonsäurereste. Zusätzlich wurde aber auch ein Kupplungs&Freisetzungsanker⁹⁷ („*couple&release*“) zur übergangsweisen Fixierung eingesetzt. Diese Gruppe von Ankern basiert in der Regel auf desaktivierten aromatischen Systemen und ermöglicht die polymergestützte Übertragung von Carbonsäuren auf Nukleophile ohne vorbereitende Aktivierungsschritte zu erfordern. In diesem Fall liegt also eher eine polymergestützte Synthese in Lösung („**p**olymer **a**ssisted **s**olution **p**hase synthesis“; PASP) vor. Werden hingegen noch Modifikationen des Acylsubstituenten an der Festphase durchgeführt („**s**olid **p**hase **o**rganic **s**ynthesis“; SPOS), kommt es gegen Ende der Synthese zu einer Zusammenführung beider Synthesekonzepte, die Übertragung der polymerfixierten Acylkomponente auf das Amino-Templat, man spricht in diesem Fall von einer konvergenten Polymer-assistierten Synthese in Lösung („**c**onvergent **P**olymer **A**ssisted **S**olution **P**hase Synthesis“; cPASP).



* Entfällt die mögliche Modifikation, wird der Linker wie ein "Couple&Release" Linker eingesetzt

Abbildung 20: Schematische Zusammenfassung der Synthesestrategien zur Gewinnung von N-Acyl-desoxyadenosinen.

Neben der hier zugrunde liegenden Synthesestrategie, in der der Nukleosidbaustein separat in Lösung aufgebaut wird, eröffnet sich natürlich auch die Möglichkeit den Nukleosidbaustein direkt am Polymer zu fixieren, zu verändern und abschließend vom Polymer wieder abzuspalten. Diese Strategie beschrieben Eppler et al.⁹⁸ in beeindruckender Weise, wobei eine Verknüpfung über eine Acetonidbindung zwischen einem Aldehydfunktionalisiertem Harz und den 3'- und 4'-OH-Gruppen des Ribose-Rests erfolgte.



2.1.3 Synthese der verwendeten Aminoadenosin-Template

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt vier verschiedene Aminoadenosin-Template **I-IV** verwendet. Dabei konnten vier verschiedene Substitutionsmuster erhalten werden.

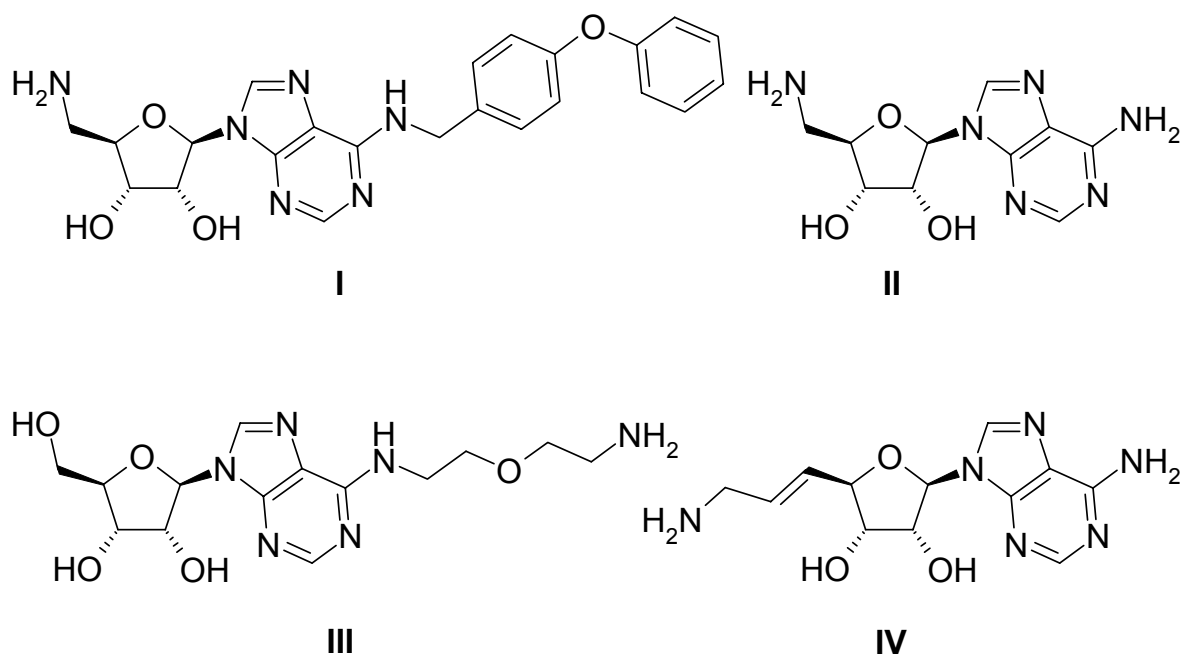
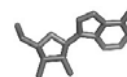


Abbildung 21: Grundstrukturen der von Adenosin abgeleiteten Amino-Template **I-IV**.

Die 4-Phenoxybenzyl-Substitution im Templat **I** kann durch Umsetzung von 6-Desamino-6-chloradenosin (6-Chloradenosin) mit einem Überschuss 4-Phenoxybenzylamin erhalten werden. Die Synthese von 6-Chlor-9-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-9H-purin erfolgt analog bekannter Literaturvorschriften⁹⁹ ausgehend von Inosin. Dazu werden zu Beginn die vorhandenen OH-Gruppen über Acetylgruppen geschützt. Nach Reaktion mit Thionylchlorid können diese durch methanolische Ammoniaklösung verseift, respektive entschützt werden. Benötigtes 4-Phenoxybenzylamin ist über verhältnismäßig preiswerte 4-Phenoxybenzoesäure darstellbar. Dazu wird das korrespondierende Carbonsäurechlorid abermals durch Umsetzung mit Thionylchlorid hergestellt, sukzessive Behandlung mit Ammoniak und Lithiumaluminiumhydrid führt schließlich zu 4-Phenoxybenzylamin. Dabei empfiehlt sich die Überführung in das korrespondierende Hydrochlorid, um eine gute Reinheit und erhöhte Lagerstabilität zu erhalten. Die Einführung der 5'-Aminogruppe der Template **I** und **II** erfolgt durch eine Mitsunobu-Reaktion¹⁰⁰ unter Standardbedingungen. Dabei erfolgt die Anknüpfung des Phthalimidrests chemoselektiv an der primären Alkoholfunktion in 5'-Position (**62**). Die anschließend zur Freisetzung der gewünschten Aminofunktion erforderliche Aminolyse des Phthalimidbausteins wurde anfangs analog bereits beschriebener Reaktionen durch Hydrazinzugabe versucht. Interessanterweise konnte dabei allerdings selbst unter forcierten



Bedingungen keine Umsetzung beobachtet werden. Auch Methylhydrazin erbrachte keine nennenswert besseren Resultate. Erst eine Umsetzung mit Methylamin bei Raumtemperatur erzielte die gewünschte Abspaltung des Phthaloylrests (**63**). Die abschließende Aufreinigung konnte durch eine säulenchromatographische Trennung über einen stark basischen Ionenaustauscher erzielt werden.

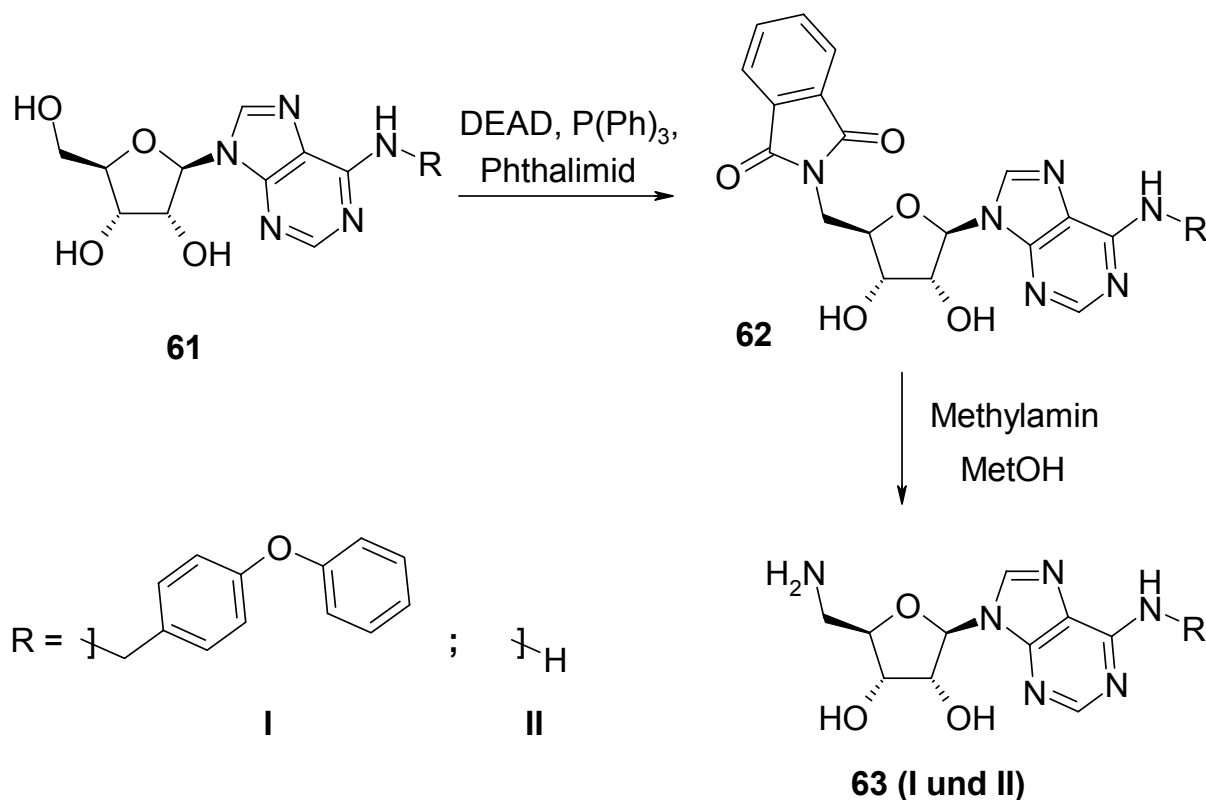


Abbildung 22: Chemoselektive Einführung einer Aminofunktion in 5'-Position.

Templat **III** zeichnet sich durch einen 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylspacer in N^6 -Position des Adenosinmoleküls aus. Dazu wird zuerst der benötigte Spacer ausgehend von 2,2'-Dichlorethylether (**63**) und Kaliumphthalimid hergestellt. Der erhaltene Bis-(2-phthalimidoethyl)-ether (**64**) kann durch Behandlung mit methanolischer Methylaminlösung nahezu quantitativ in das gewünschte 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin (**65**) überführt werden. Anschließend wird 6-Chloradenosin mit einem großen Überschuss an 2-(2-Amino-ethoxy)-ethylamin zur Reaktion gebracht, wobei das Chloratom in 6-Position nukleophil durch eine Aminogruppe des Spaceramins substituiert wird. Der große Überschuss an Amin ist in diesem Syntheseschritt essentiell und verhindert das Entstehen des zu erwartenden Bisadenosylderivats.

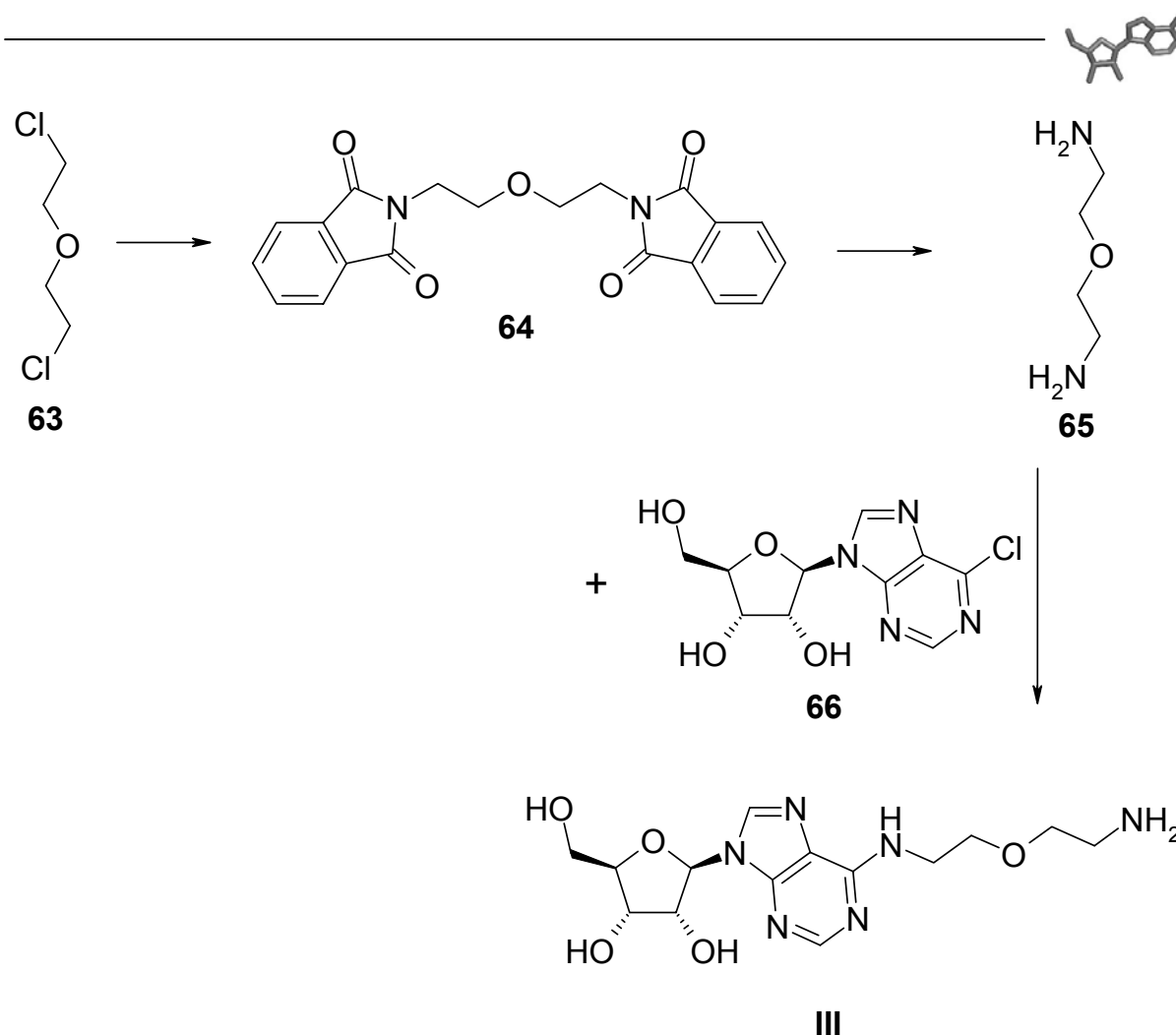


Abbildung 23: Schematische Darstellung der Anknüpfung des Spacers an die N⁶-Position des Adenosinmoleküls.

Die Propenylkettenverlängerung in 5'-Position des Templates **IV** erfolgte analog einer von Lerner et al.^{101,102} beschriebenen Synthese. Dabei werden zunächst die Alkoholfunktionen in 3'- und 4'-Position Acetonid-geschützt. Oxidation der 5'-OH-Gruppe mit ortho-Iodoxybenzoesäure (IBX) (generierbar aus 2-Iodosobenzoesäure und Oxon) zum Aldehyd und unmittelbare Olefinierung mittels Wittigkupplung mit (Ethoxycarbonylmethylen)-triphenylphosphoran in einer Eintopfreaktion führen zu der gewünschten Kettenverlängerung in 5'-Position. Der erhaltene Ethylester **68** kann anschließend mit Diisobutylaluminiumhydrid zum primären Alkohol **69** reduziert werden. Eine nachfolgende Mitsunobu-Reaktion¹⁰⁰ und anknüpfende Methylaminolyse setzen die gewünschte Aminofunktionalität frei (**71**). Abschließend wird die Acetonidschutzgruppe durch Behandlung mit Trifluoressigsäure gespalten und der Rückstand zur Entfernung eventuell vorhandener Salze säulenchromatographisch über stark basischen Ionenaustauscher aufgereinigt.

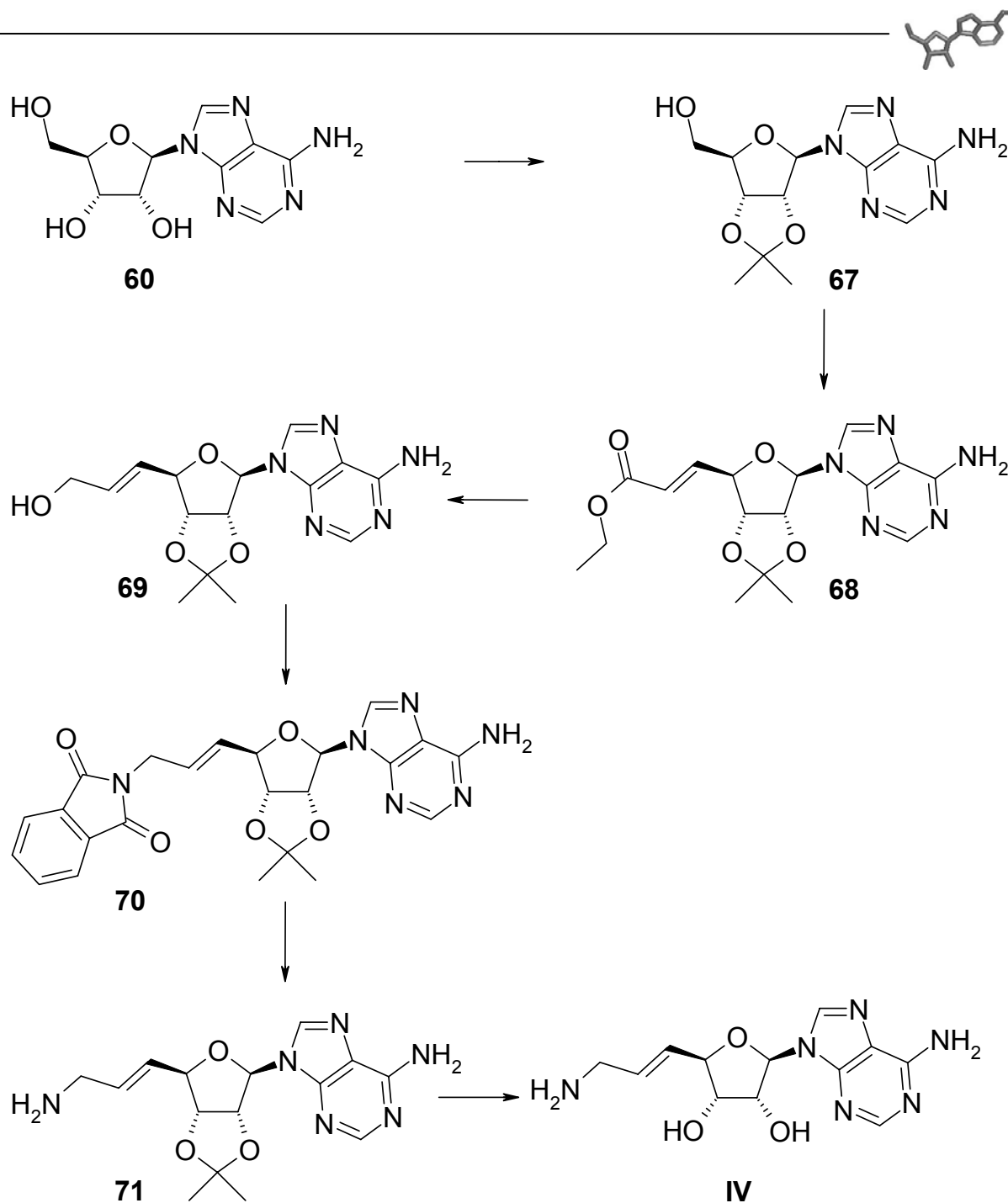
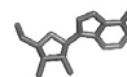


Abbildung 24: Syntheschema zur Insertion eines Propenylspacers in 5'-Position des Adenosinmoleküls nach Lerner et al.

2.1.4 Herstellung einfacher polymergebundenen Acylierungsreagenzien und anschließender Transfer auf Amino-Template

Parallel zur Synthese der Amino-Template **I-IV** wurden die polymergebundenen Acylierungsreagenzien bereitgestellt. Zur Darstellung von Amidin sind in der Literatur diverse Linkertypen, wie zum Beispiel Pyrimidinon-Linker¹⁰³, *N*-Hydroxysuccinimid-Linker¹⁰⁴, *N*-Acylindol-Linker¹⁰⁵ und 2,4,6-Trichloro[1,3,5]triazin-Linker¹⁰⁶ beschrieben, allerdings beinhaltet der Gebrauch dieser Linker entweder aufwändige Herstellungsprozesse, zusätzliche Aktivierungsschritte oder einen



Überschuss an Abspaltungsnukleophil, was einen nachgeschalteten Aufreinigungsschritt zwingend erforderlich macht und zwangsläufig zu einem unerwünschten Verlust an wertvollem Amin führt. Die Wahl fiel daher auf 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure⁹⁷ als kommerziell verfügbaren Kupplungs- und Freisetzungslinker („*couple&release*“). Diese Linker erfordern im Gegensatz zum Kenner-Linker keine vorbereitenden Aktivierungsschritte, somit ist einem Durchschleppen meist hochgradig toxischer Aktivierungsreagenzien bis hin zur endgültigen Testverbindung in gewisser Beziehung vorgebeugt. Die entscheidenden Nachteile dieser Linker, eine naturgemäß hohe Hydrolysetendenz und geringe Lagerstabilität, sind funktionsimmanent auf die labile Produkt-Linker-Bindung, hervorgerufen durch stark elektronenziehende Substituenten am Benzenkern wie Fluoratome oder aber auch Nitrogruppen, zurückzuführen. Diese sensible Verknüpfung ist auch für die geringe Anwendbarkeit dieser Linker in Festphasensynthesen verantwortlich, so kommt es bei Anwesenheit nahezu jeglicher Nukleophile zu einer zumindest teilweisen Abspaltung der Acylkomponente.

Zur Fixierung des Linkers an einem polymeren Träger (Abbildung 25), in diesem Fall abermals aminomethyliertes Polystyrol, wurde die Carbonsäure in situ mit DIC in Gegenwart von HOBt aktiviert. Im Gegensatz zur Synthese des Kenner-Linkers, bei der die Aktivierung der 4-Sulfamoylbenzoesäure und die anschließende Übertragung auf HOBt in einem separaten Reaktionsgefäß stattfindet um einer eventuellen ungewollten Acylierung der Sulfamoylgruppe vorzubeugen, wird hier die partielle Veresterung der phenolischen OH-Gruppen in Kauf genommen. Dieses Phänomen lässt sich anhand IR-spektroskopischer Untersuchungen (zusätzliche Bande bei 1765 cm^{-1} für **73**) eindeutig beobachten. Behandlung mit Piperidin und anschließendes Waschen mit Salzsäure in DMF erlaubt aber eine quantitative Verseifung der unerwünschten Phenolester und führt schließlich zu den gewünschten als Amid gebundenen Linker-Konstrukten mit **72** freien phenolischen OH-Gruppen.

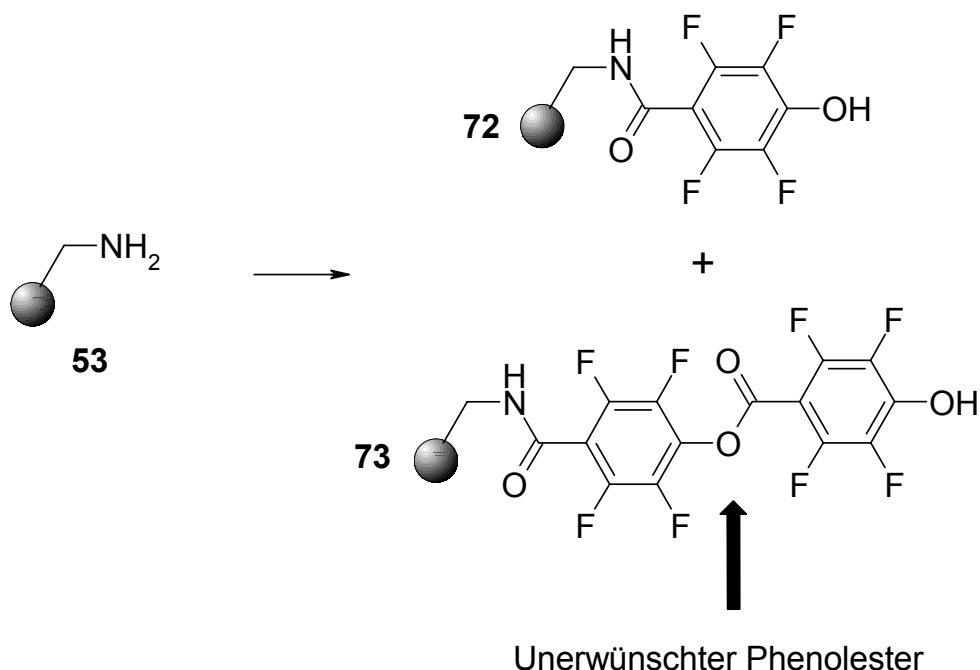
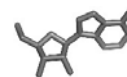


Abbildung 25: Fixierung des 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorobenzoesäureankers an aminomethyliertem Polystyrol.

Die Kupplung der entsprechenden Carbonsäuren erfolgt abermals durch in situ Aktivierung mittels DIC über die korrespondierenden O-Acylisoharnstoffe in Anwesenheit katalytischer Mengen DMAP.

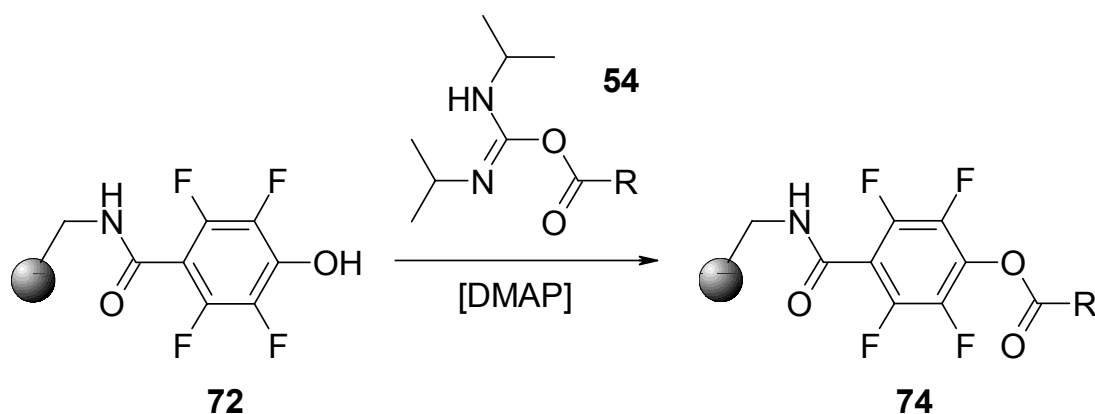
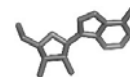


Abbildung 26: Beladung des 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-Linkers mit Carbonsäuren.

Die quantitative Acylierung der einzelnen Aminoadenosin-Template findet nun durch Umsetzung mit einem Überschuss an polymergebundenem Acylierungsreagenz **74** statt. Dieser Überschuss kann einfach durch Filtration über Glasfilter-Fritten entfernt werden und nach Abtrennung des Lösungsmittels werden die entsprechenden Amide erhalten. Abschließend wird bei allen Produkten eine routinemäßige grobe Aufreinigung mittels MPLC durchgeführt, um im UV-Spektrum nicht detektierbare und bei polymergestützter Synthese typischerweise anfallende



Verunreinigungen wie Salze, Reagenzienreste oder Bruchstücke des polymeren Trägers zu entfernen¹⁰⁷.

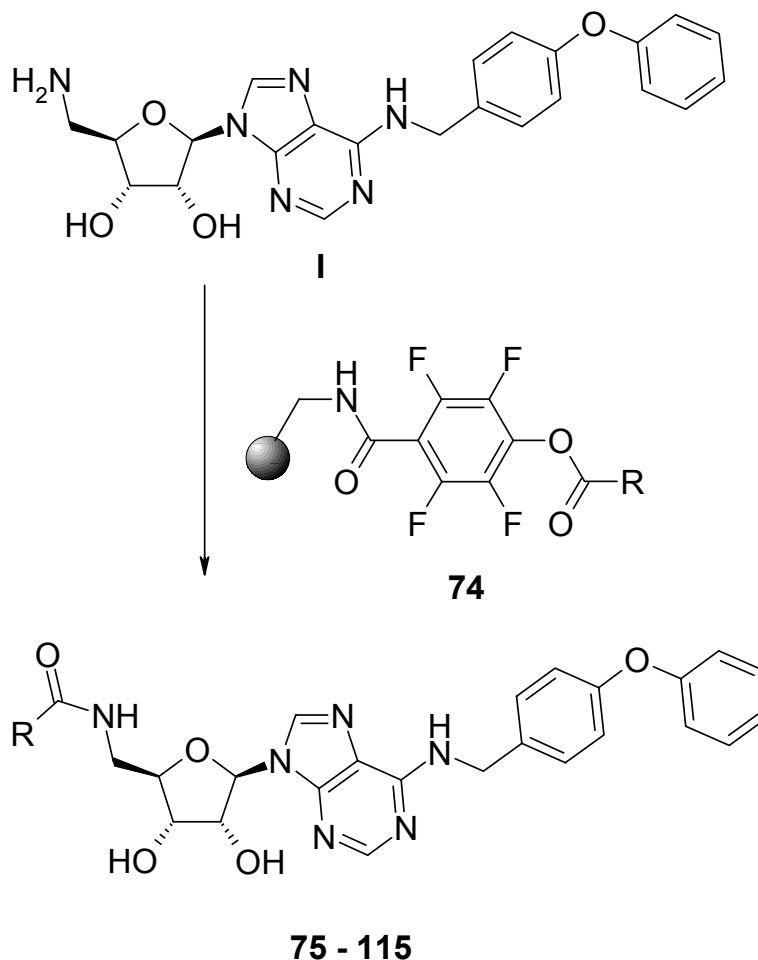
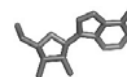


Abbildung 27: Exemplarische Darstellung der Acylierung der Template **I**, **III** und **IV** mit Hilfe eines *Couple&Release*-Linkers (wobei hier nur Templat **I** abgebildet ist).

In einem ersten Schritt wurden so verhältnismäßig simple, kommerziell verfügbare Carbonsäuren durch Parallelsynthese auf die entsprechenden Amin-Template **I**, **III** und **IV** übertragen (Anm.: Templat **II** ist bereits mehrfach in acylierter Form in der Literatur beschrieben, so dass hier auf einen Einsatz verzichtet wurde).



Ausgehend von Templat I konnten so verschiedene 5'-Amido-5'-desoxy- N^6 -(4-phenoxybenzyl)adenosine erhalten werden.

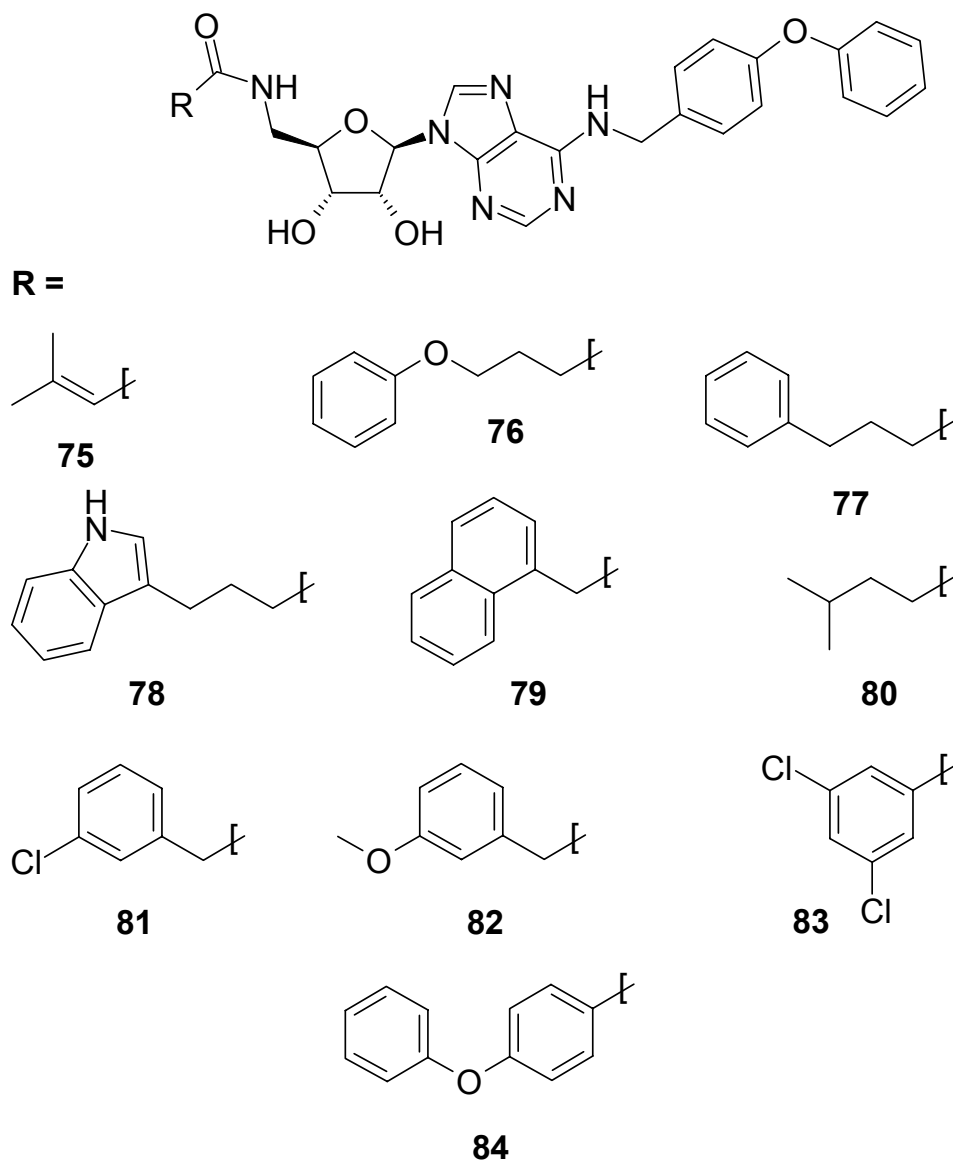
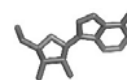
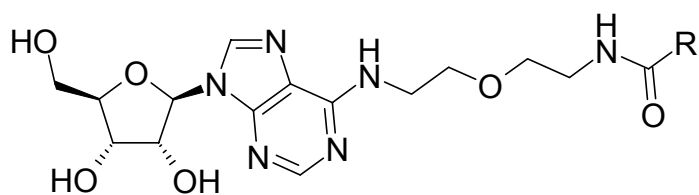


Abbildung 28: Acylierungsprodukte mit kommerziellen Acylresten abgeleitet von Templat I.



Durch den Einsatz von Templat **III** wurde eine Gruppe von N^6 -[2-(2-Amidoethoxy)ethyl]adenosinen bereitgestellt.



R =

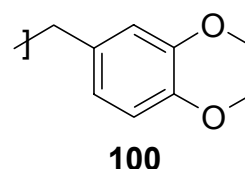
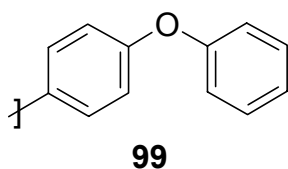
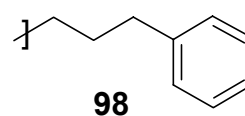
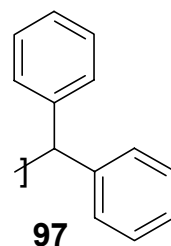
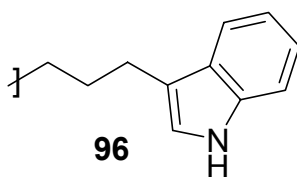
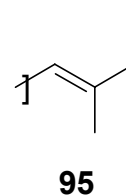
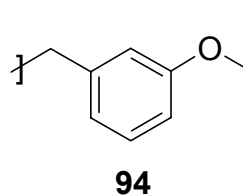
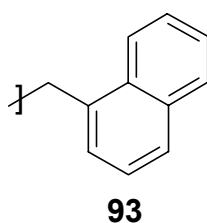
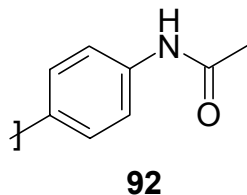
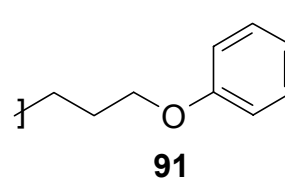
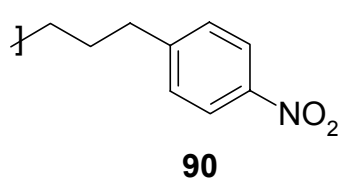
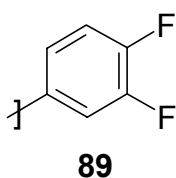
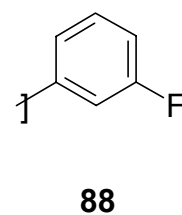
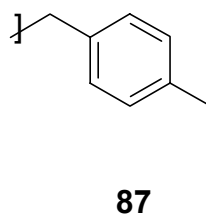
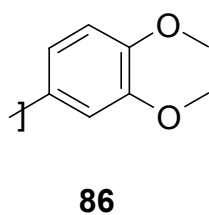
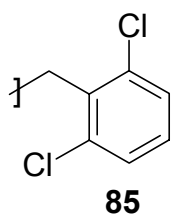
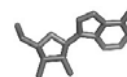


Abbildung 29: Acylierungsprodukte mit kommerziellen Acylresten abgeleitet von Templat **III**.



In analoger Art und Weise wurde ebenfalls eine kleine Substanzbibliothek von substituierten *N*-{(E)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-carboxamiden auf Basis von Templat **IV** synthetisiert.

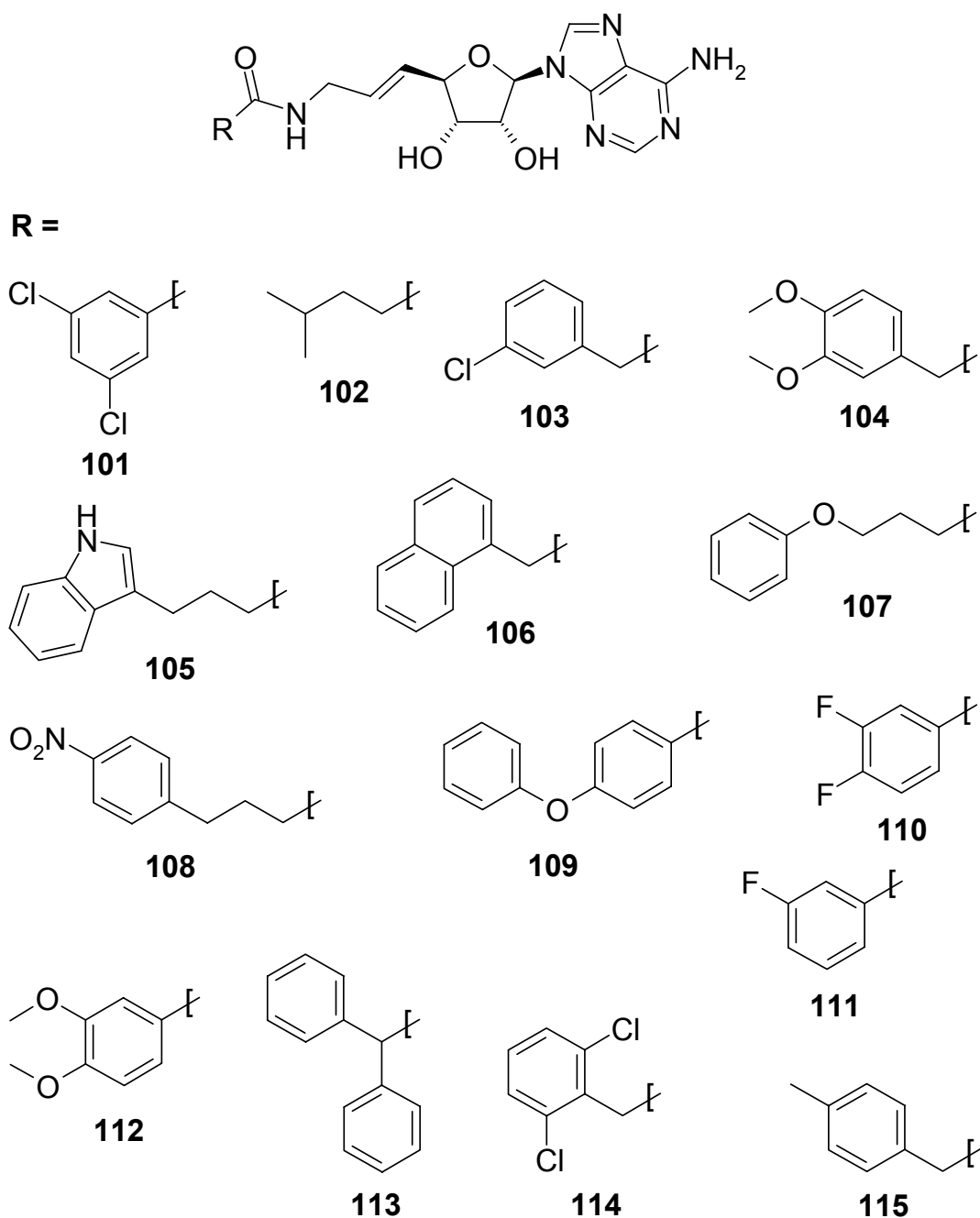
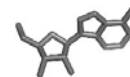


Abbildung 30: Basierend auf Templat **IV** dargestellte Amide.

Die so in nahezu quantitativen Ausbeuten erhaltenen Amide zeichneten sich durchweg durch hohe Reinheiten aus. Durch eine Automation der Transferreaktion sowie der daran anschließenden Waschprozedur konnte so im Vergleich zur manuellen Präparation eine enorme zeitliche Ersparnis erzielt werden. Zur Kontrolle der Produktreinheit wurden alle Substanzen HPLC-chromatographisch untersucht, auch hier konnte durch die Verwendung eines Autosamplers ein gewisses Maß an



Automation etabliert werden. Die hohen Ausbeuten und Reinheiten der Acylierungsreaktionen bedingen einen nur geringen Materialeinsatz hinsichtlich der zum Teil sehr aufwändig herzustellenden Aminoadenosin-Template, so dass auch die Gesamtkosten pro Testverbindung verhältnismäßig gering sind. Um weitere Kostendämpfungen zu erzielen, wurde in weiteren Experimenten versucht das zum Teil umgesetzte polymere Acylierungsreagenz durch erneute Beladung mit der entsprechenden Carbonsäure zu regenerieren. Dies gelang bislang allerdings noch nicht in befriedigendem Ausmaß, die regenerierten Harze verhalten sich gegenüber hinzugefügten Abspaltungsnukleophilen nahezu inert. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnten elektrostatische Interaktionen zwischen Nukleophilen und deprotonierten Phenolderivaten sein, detailliertere Untersuchungen sollen in Zukunft diesen Zusammenhang näher aufklären.

Trotz der bereits beschriebenen Schwierigkeiten bei der Durchführung von Festphasensynthesen mit diesem labilen Linker, berichteten Caddick et al.¹⁰⁸ 2002 über die Möglichkeit, ausgehend von am 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure-Linker gebundener Acrylsäure (**116**), radikalische Additionen von Alkyljodiden in Anwesenheit von Tributylzinnhydrid und Azobisisobutyronitril (AIBN) zu den entsprechenden Alkylcarbonsäuren **117** durchzuführen.

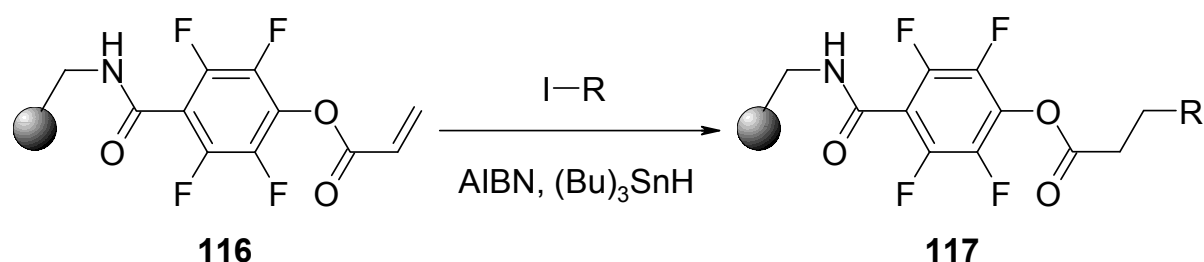
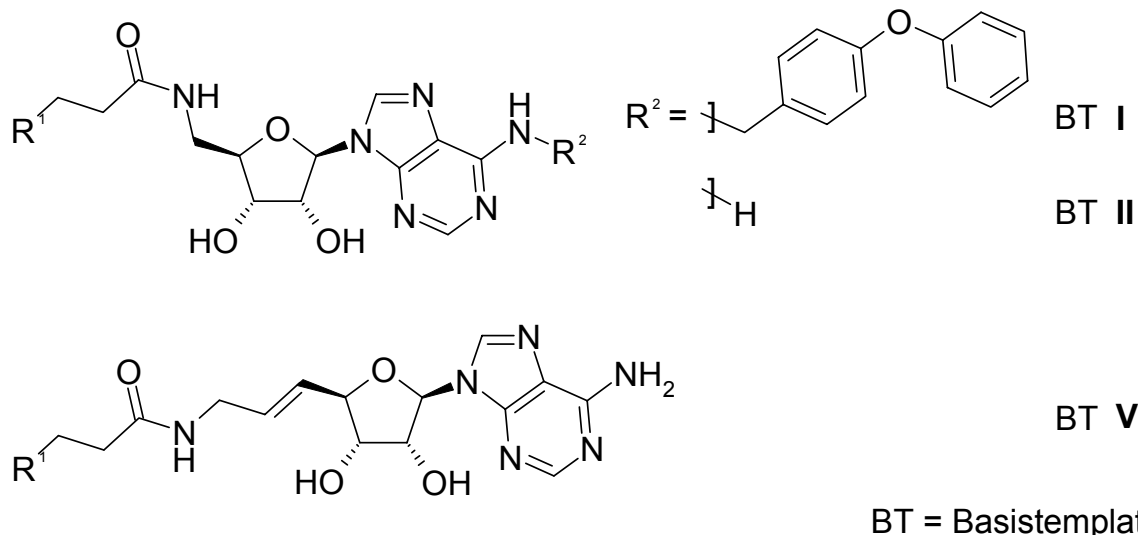
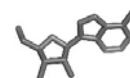


Abbildung 31: Radikalische Addition an polymergebundene Acrylsäure nach Caddick et al.

Eine Adaption der Synthesevorschrift mit zehn verschiedenen Alkyljodiden verdeutlichte allerdings die bereits 2002 beobachteten Limitierungen dieser Synthese. So muss das Polymer recht drastischen Reaktionsbedingungen ausgesetzt werden (100 °C, 90 Min.), die an die Grenze der Belastbarkeit von Polystyren stoßen oder darüber hinaus gehen. In vielen Fällen wurden nach der Abspaltungsreaktion undefinierbare Produktgemische erhalten. Lediglich der Einsatz von *tert.*-Butyljodid und 2-Iodpropan führte zu Abspaltungsprodukten hoher Reinheit, so dass von einem umfassenderen Einsatz zur Gewinnung weiterer Derivate Abstand genommen wurde.

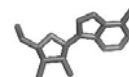


R ¹	I	II	VI
	118	120	122
	119	121	123

Abbildung 32: Dargestellte Amide, basierend auf der Festphasensynthese von Caddick et al.

2.1.5 Aufbau heterocyclischer Carbonsäuren am polymeren Träger und anschließender Transfer auf Amino-Template

Neben den bereits erwähnten Vorteilen polymergestützter Acylierungen, bieten sich zur Erhöhung der Diversität potentieller Testsubstanzreihen festphasen-gebundene Modifikationen der Carbonsäureintermediate an. Dabei wird eine am Polymer fixierte Grundstruktur erst modifiziert und anschließend in dem vorliegenden Fall auf ein Amin übertragen. Eine derartige, in der Literatur schon mehrfach beschriebene, Grundstruktur ist 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure¹⁰⁹⁻¹¹⁴. Diese eignet sich exzellent zur Festphasensynthese verschiedener Heterocyclen wie Benzimidazolen, Benzimidazolinonen, 2-Aminobenzimidazolen, 2-Alkylthio-benzimidazolen, Chin-oxazolinonen etc., wobei natürlich die dabei intermediär erhaltenen 4-Aminoalkyl-3-nitrobenzoesäuren und auch die abgeleiteten Diaminobenzoessäuren Ausgangspunkt weiterer Syntheseschritte sein können. Nach Kupplung der Säure an den Kenner-Linker **B** unter Standardbedingungen, kann die 4-Fluor-Position leicht durch Amine nukleophil substituiert werden. Reduktion der Nitrogruppe mit Zinn-II-Chlorid-Lösung in DMF führt zum entsprechend substituierten *ortho*-Dianilin. Die zwei benachbarten aromatischen Aminofunktionen erlauben nun in einem weiteren Schritt diverse



Ringschlussreaktionen. So konnten durch Umsetzung mit CDI derivatisierte Benzimidazolinone und durch Reaktion mit *ortho*-Kohlensäure-Estern die entsprechenden Benzimidazole erhalten werden.

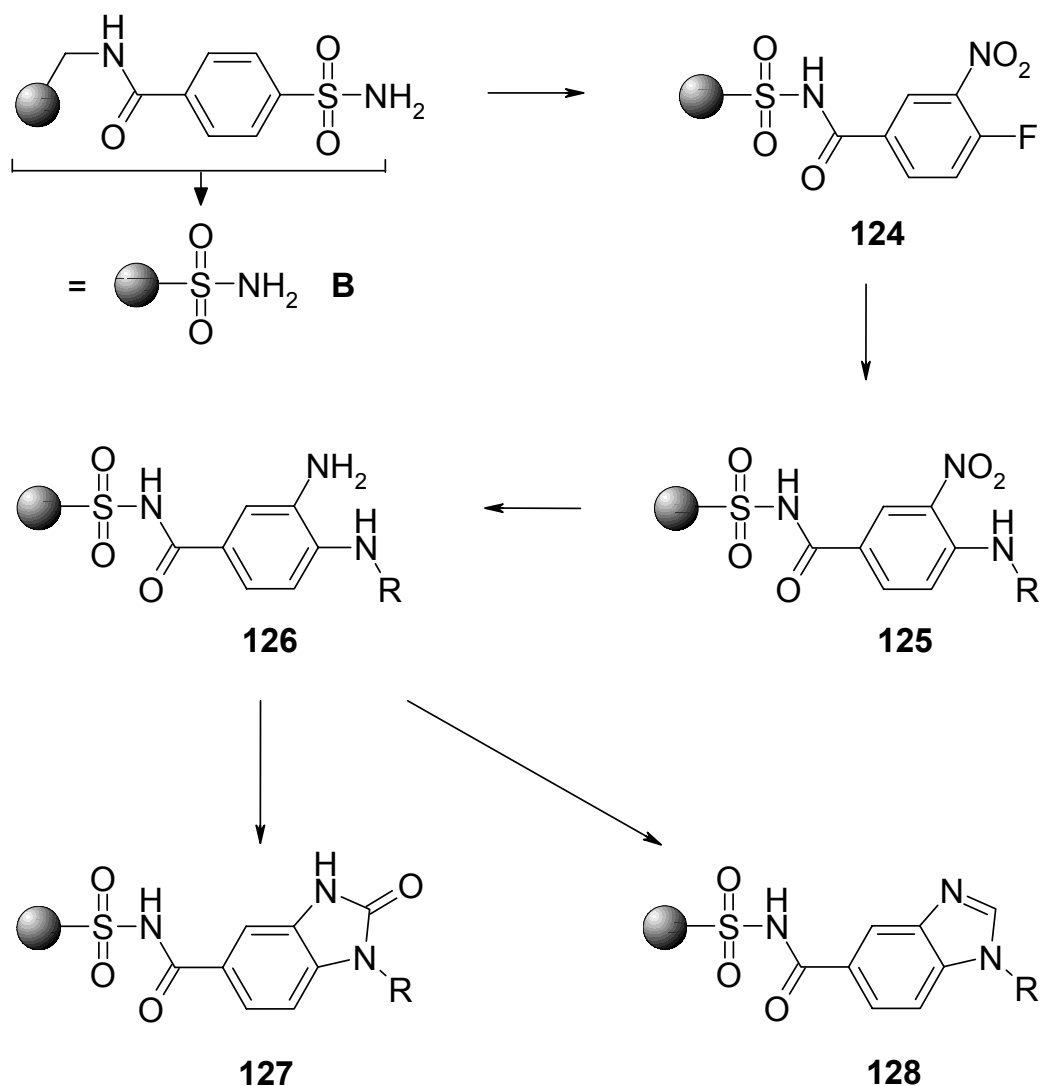
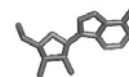


Abbildung 33: Festphasensynthese von Benzimidazolen und Benzimidazolinonen.

Der entscheidende Vorteil dieser Synthesestrategie liegt in den vielfältigen Diversifizierungsmöglichkeiten, die der 4-Fluor-3-nitrobenzoesäuregrundkörper eröffnet. So konnte durch die Verwendung unterschiedlicher Amine, seien es primäre oder sekundäre, andererseits aber auch durch daran anküpfende Ringschlussreaktionen, Acylierungen, reduktive Alkylierungen etc., ein hohes Maß an Heterogenität bezüglich des Acylrestes erzeugt werden. Die dargestellten polymergebundenen Benzoessäurederivate wurden anschließend durch Bromacetonitril aktiviert und auf die Template I und II übertragen. Dieser letzte Transfer-schritt repräsentiert ein weiteres potientes Diversitätselement, durch Variation der Abspaltungsnukleophile kann zusätzlich die Aminokomponente des letztendlich resultierenden Amids variiert werden. Die durchgeführte Synthese ist somit ein Paradebeispiel für eine konvergente polymer-assistierte Flüssigphasensynthese



(cPASP). Auf der einen Seite die Herstellung der Aminotemplate **I** und **II** in Lösung, andererseits der Aufbau von Carbonsäurederivaten an der Festphase und abschließend die Zusammenführung beider Synthesestränge zur Darstellung der gewünschten Amide.

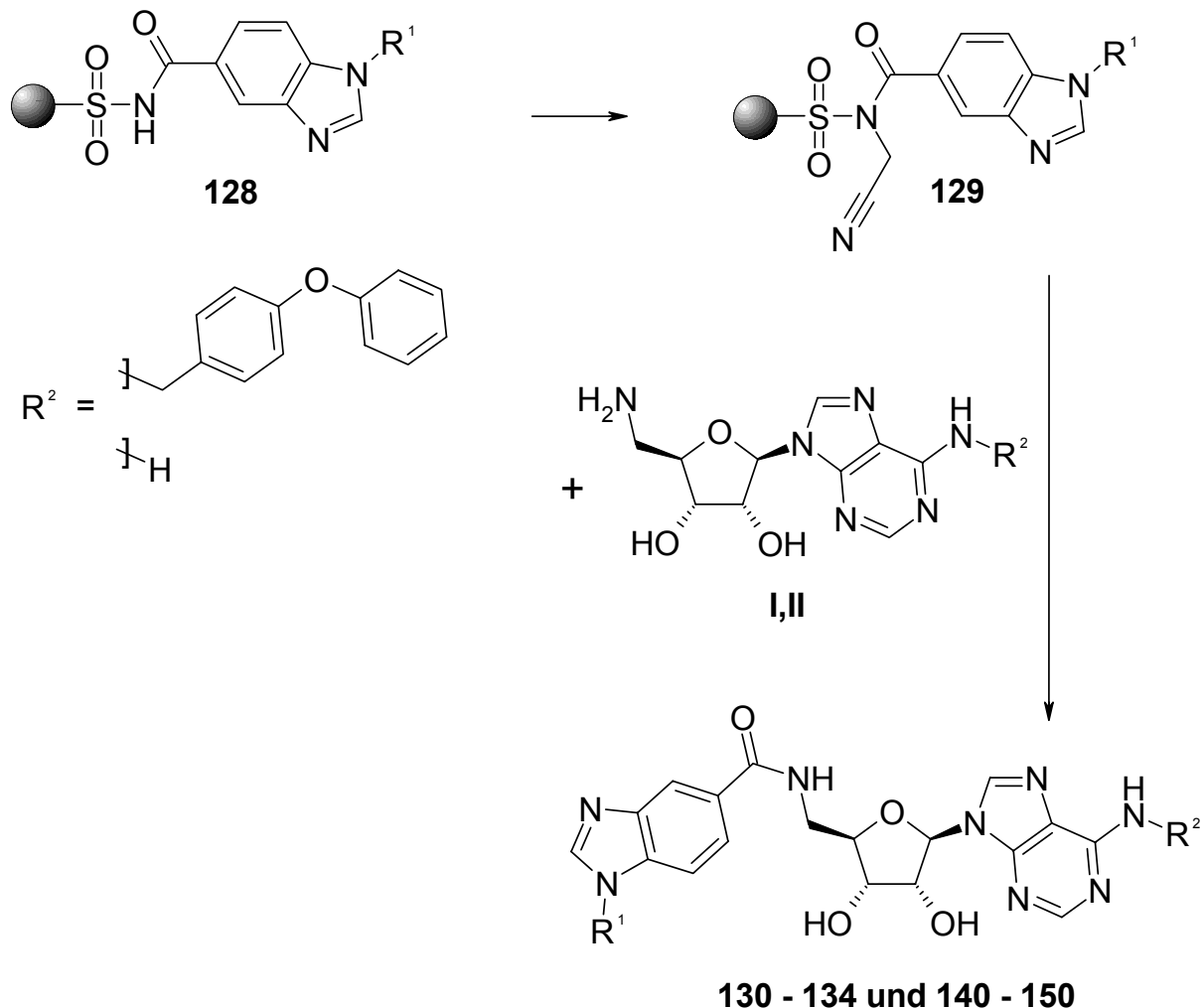
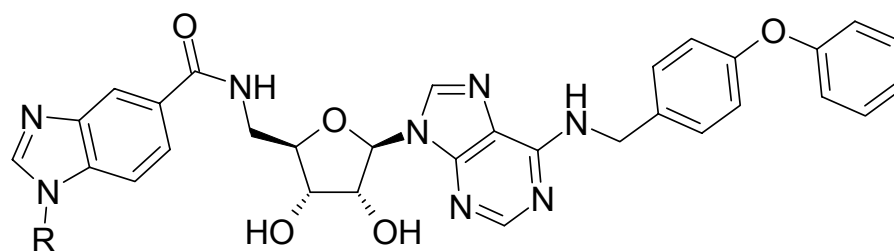
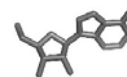
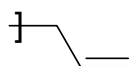


Abbildung 34: Exemplarische Darstellung der Übertragung der am polymeren Träger aufgebauten heterocyclischen Carbonsäuren auf die Template **I** und **II**.

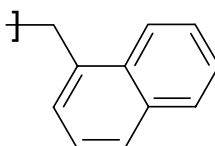
Auf die in den Abbildungen 33 und 34 beschriebene Art und Weise konnten so vier verschiedene kleine Substanzgruppen erhalten werden, die sich untereinander sowohl im Substitutionsmuster in N^6 -Position des AdenosinGrundkörpers, als auch in der Substitution und Konstitution des anellierten Benzenkerns unterscheiden.



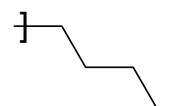
R =



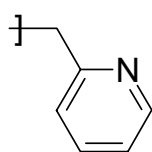
130



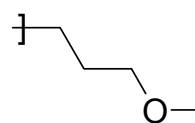
131



132

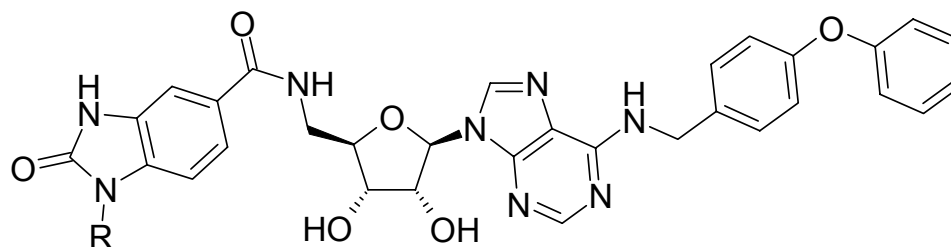


133

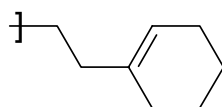


134

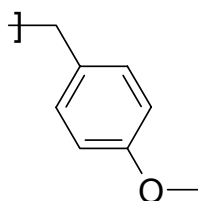
Abbildung 35: Benzimidazole auf Basis von Templat I.



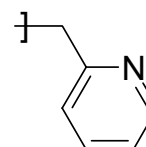
R =



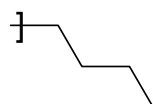
135



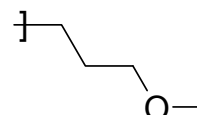
136



137

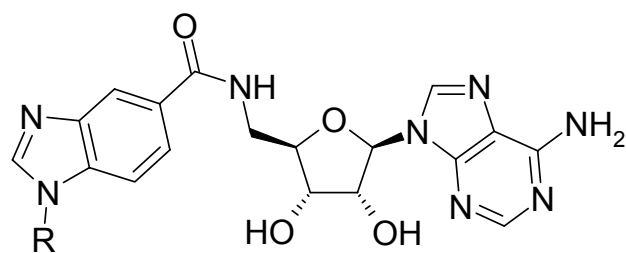
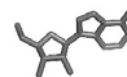


138

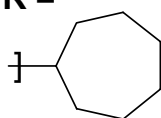


139

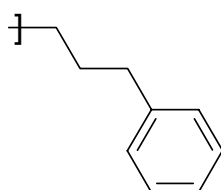
Abbildung 36: Benzimidazolinone auf Basis von Templat I.



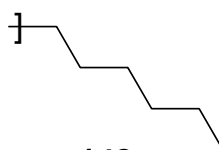
R =



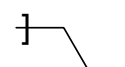
140



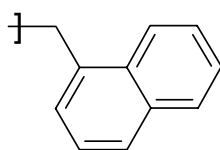
141



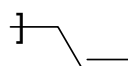
142



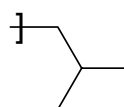
143



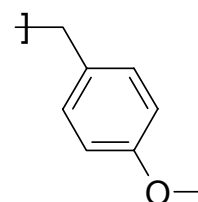
144



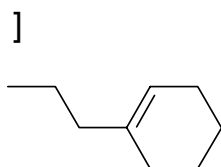
145



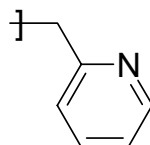
146



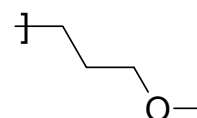
147



148

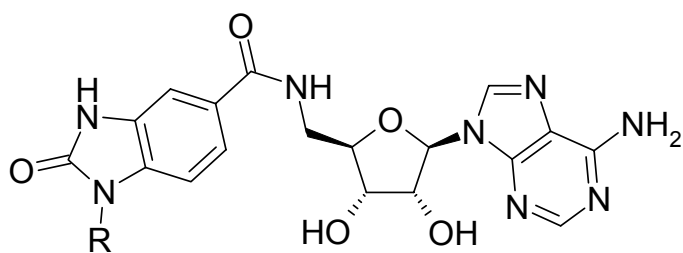
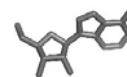


149



150

Abbildung 37: Benzimidazole auf Basis von Templat II.



R =

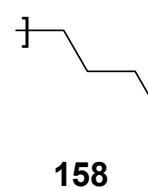
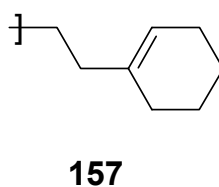
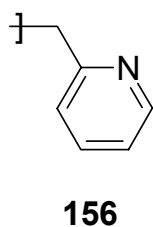
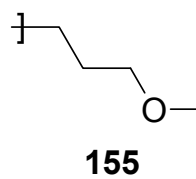
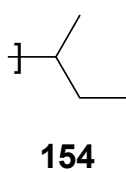
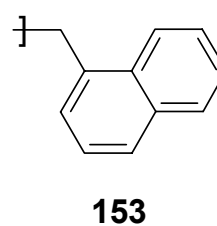
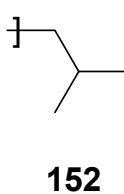
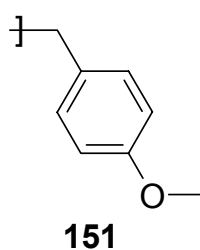
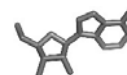


Abbildung 38: Benzimidazolinone auf Basis von Templat II.



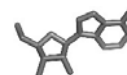
2.1.6 Biologische Evaluation der bereitgestellten Adenosinderivate

Alle synthetisierten Adenosinderivate wurden am Schweizerischen Tropeninstitut auf ihre Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* getestet. Grundlage war der Chloroquin- und Pyrimethamin-resistente K1-Stamm.

Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀
61 (II)	>8,5	99	>8,5	133	4,0
62 (II)	7,8	100	>8,5	134	2,6
75	4,3	101	>8,5	135	2,9
76	2,8	102	>8,5	136	0,003
77	2,6	103	>8,5	137	2,1
78	>8,5	104	>8,5	138	3,1
79	0,3	105	>8,5	139	0,9
80	4,6	106	>8,5	140	6,3
81	3,1	107	>8,5	141	6,3
82	3,4	108	>8,5	142	7,4
83	3,5	109	>8,5	143	>8,5
84	3,3	110	>8,5	144	>8,5
85	>8,5	111	>8,5	145	>8,5
86	>8,5	112	>8,5	146	>8,5
87	>8,5	113	>8,5	147	>8,5
88	>8,5	114	>8,5	148	5,3
89	>8,5	115	>8,5	149	>8,5
90	>8,5	118	>8,5	150	>8,5
91	>8,5	119	>8,5	151	>8,5
92	>8,5	120	2,7	152	>8,5
93	>8,5	121	1,2	153	>8,5
94	>8,5	122	>8,5	154	>8,5
95	>8,5	123	>8,5	155	6,2
96	>8,5	130	2,7	156	6,0
97	>8,5	131	2,2	157	>8,5
98	>8,5	132	1,5	158	5,0

Abbildung 39: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Adenosinderivate gegenüber mit dem K1-Stamm von *Plasmodium falciparum* infizierten humanen Erythrocyten.

Dabei zeigten 26 Substanzen eine Aktivität im einstelligen mikromolaren, und drei Derivate sogar im submikromolaren Bereich. Amide auf Basis der Template **III** und **IV** demonstrierten insgesamt keine nennenswerte Aktivität. Sowohl eine Anknüpfung eines 2-(2-Amidoethoxy)ethyl-Fragments an die C(6)-Aminogruppe der Adenin-untereinheit (Templat **III**; **85-100**), als auch ein Propenylspacer in 5'-Position des



Adenosinmoleküls (Templat **IV**; **101-115**) repräsentieren somit ungünstige Modifikationen. Die *N*⁶-Substitution mit 4-Phenoxybenzylamin (Templat **I**; **75-84**, **118+119** und **130-139**) hingegen führt zu aktiven Derivaten. Dabei ist die zusätzliche Einführung weiterer Substituenten in 5'-Position essentiell, eine alleinige Substitution in *N*⁶-Position bei **61** reicht für eine hemmende Aktivität nicht aus. Dieser Befund deckt sich mit der Arbeit von Herforth¹¹⁵, in der eine Biphenylmethyl- und eine Naphthylmethylsubstitution an dieser Position vorgenommen und als aktivitätsverstärkend befunden wurde. Umgekehrt reicht die alleinige Substitution in 5'-Position (Templat **II**; **140-158**) nicht aus, um deutliche Aktivitäten zu erreichen. Eine Ausnahme scheinen hier auf den ersten Blick die Verbindungen **120** und **121** zu machen. Eine anschließende Untersuchung auf unspezifische zytotoxische Eigenschaften (siehe Abbildung 40) führt allerdings zu der Annahme, dass in diesen beiden Fällen die Modifikationen nicht zu selektiver Toxizität gegenüber *Plasmodium falciparum* führen. Ein Vergleich der Benzimidazol-Derivate (**130-134** und **140-150**) mit den Benzimidazolinon-Derivaten (**135-139** und **151-158**) ergibt die eindeutige Überlegenheit der Benzimidazolinon-Teilstruktur bei ansonsten identisch substituierten Derivaten.

Benzimidazol		Benzimidazolinon	
Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀
133	4,0	137	2,1
134	2,6	139	0,9
150	>8,5	155	6,2
149	>8,5	156	6,0

Abbildung 40: Gegenüberstellung der unterschiedlichen Aktivitäten beider Heterocyclen [μM].

Herausragend in ihrer Aktivität ist die Substanz **136** (IC₅₀ = 0,003 μM), und in Analogie dazu auch Verbindung **139** (IC₅₀ = 0,9 μM). Beide Verbindungen verfügen in 5'-Position über einen weitergehend substituierten Benzimidazolinonkörper, entweder mit einer 4-Methoxybenzyl-Gruppe, oder mit einer 3-Methoxypropyl-Gruppe. Eine Betrachtung beider Verbindungen unter Zuhilfenahme des Programms CORINA verdeutlicht die Ähnlichkeit der zwei Testkandidaten, die Methoxygruppen sind nahezu deckungsgleich positioniert. Die sich hier abzeichnende Struktur-Aktivitätsbeziehung ermutigte zu einer in vivo Testung von **136** an einem Mausmodell im Schweizerischen Tropeninstitut und führte zur Aufnahme in ein Sponsoring-Programm der WHO. Leider konnte dabei keine in vivo Aktivität der Verbindung beobachtet werden.

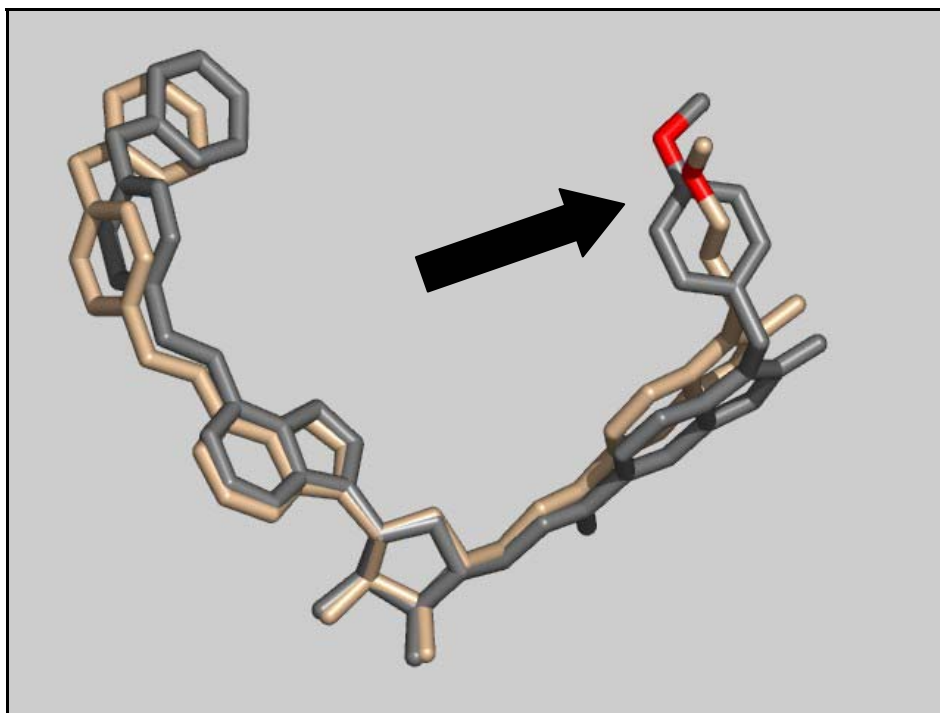
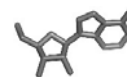
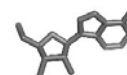


Abbildung 41: Überlagerung der Testkandidaten **136** (dunkelgrau) und **139** (hellgrau). Der Pfeil markiert die Lage der Sauerstoffatome beider Methoxygruppen.

Neben der Testung gegen *Plasmodium falciparum* wurden in einem parallelen Screening alle Verbindungen gegen *Trypanosoma brucei rhodesiense* getestet. Die dabei erhaltenen Testergebnisse sind in Abbildung 42 zusammengefasst.

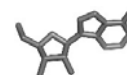


Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀	Nr.	IC ₅₀
61 (II)	48,4	99	10,0	133	24,7
62 (II)	20,7	100	9,2	134	28,9
75	21,0	101	58,7	135	74,8
76	16,0	102	76,1	136	2,6
77	26,5	103	85,2	137	23,6
78	14,8	104	115,0	138	84,1
79	8,9	105	97,4	139	28,5
80	33,5	106	54,1	140	40,3
81	26,1	107	11,4	141	39,9
82	19,5	108	89,0	142	40,4
83	26,1	109	28,5	143	89,9
84	31,9	110	128,1	144	100,1
85	49,7	111	149,4	145	103,7
86	>170	112	162,3	146	86,4
87	n. g.	113	29,8	147	104,4
88	13,6	114	115,4	148	58,4
89	167,3	115	96,8	149	86,5
90	88,7	118	32,6	150	106,9
91	3,4	119	16,3	151	107,9
92	131,7	120	2,8	152	64,9
93	>170	121	0,8	153	78,2
94	131,9	122	8,4	154	90,8
95	125,3	123	38,9	155	102,9
96	37,6	130	>170	156	103,6
97	85,9	131	4,4	157	71,6
98	4,0	132	46,6	158	91,0

Abbildung 42: IC₅₀-Werte [μM] der getesteten Adenosinderivate gegenüber *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Im Vergleich zum hier verwendeten Standard Melarsoprol (IC₅₀ = 1,3 μM) konnte generell jedoch keine gravierende Verbesserung erzielt werden, wobei die Verbindungen **91**, **98**, **100**, **120-122** und **136** zumindest vergleichbar gute Aktivitäten zeigen. Erwähnenswert ist hier allerdings die Tatsache, dass auch die von Templat **III** abgeleiteten Verbindungen zum Teil mäßige bis gute Aktivitäten im einstelligen mikromolaren Bereich zeigen (**91**, **98** und **100**). Ein Screening der Verbindungen **85-123** gegen *Trypanosoma cruzi* und *Leishmania donovani* erbrachte keine nennenswerten Ergebnisse.

Wie bereits erwähnt, wurden einige ausgewählte Substanzen auch auf ihre unspezifische Zytotoxizität hin untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in sofern interessant, da die erhoffte erregerspezifische Anreicherung durchaus beobachtet werden kann. So lagen die gemessenen IC₅₀-Werte der Testsubstanzen



in den meisten Fällen mindestens zwei Zehnerpotenzen höher im Vergleich zur Referenzsubstanz Mefloquin ($IC_{50} = 0,5 \mu M$).

Nr.	IC_{50}
62 (II)	38,1
75	52,2
76	32,6
77	31,1
78	29,5
79	26,4
82	51,5
120	36,2
121	12,1
136	22,4
139	>132

Abbildung 43: Zytotoxizität in [μM] einiger ausgewählter Verbindungen im Vergleich zur Referenzsubstanz Mefloquin ($IC_{50} = 0,5 \mu M$).

2.1.7 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine effiziente und teilautomatisierte Synthesestrategie zur Gewinnung mehrfach substituierter Adenosinanaloga entwickelt und angewendet werden. Dabei dienten polymere Träger entweder der chemoselektiven Übertragung von Acylresten auf Adenosin-abgeleitete Amino-Template, oder dem Aufbau heterozyklischer Systeme mit anschließendem Transfer auf die entsprechenden Amino-Template. Die dabei erhaltenen Verbindungen zeichnen sich durch hohe Reinheiten aus und konnten in sehr guten bis befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Die anschließende biologische Testung an verschiedenen parasitären Protozoen führte zu mehreren Verbindungen mit moderater bis guter Aktivität und vergleichsweise geringer Zytotoxizität.

Zur Synthese weiterer Adenosinanaloga empfiehlt sich eine Kombination der N^6 -Substitution mit einem raumerfüllenden aromatischen Substituenten, und einem auf Basis von Benzimidazolinonen aufgebauten Substituenten in 5'-Position der Ribose-Untereinheit. Auch der Abbau von Teilstrukturen oder funktionellen Gruppen, neben dem Austausch der hier allgegenwärtigen Amidfunktionalität durch Gruppen wie derivatisierte Harnstoffe, Sulfonamide, inverse Amide etc. bietet sich an.



2.2 Parallelsynthese und biologische Testung von N-(3-{4-[3-(7-Chlorchinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamiden

2.2.1 Einleitung

Die schnelle und umfassende Verbreitung multipler Resistenzmechanismen der Malariaerreger, und hier speziell *Plasmodium falciparum*, gegen die in der Therapie eingesetzten Arzneistoffe, erzwingt die ständige Neu- und Weiterentwicklung von Antimalariawirkstoffen. Dabei können prinzipiell zwei grundlegende Strategien verfolgt werden. Einerseits ist die Entdeckung und Weiterentwicklung völlig neuer aktiver Leitstrukturen wünschenswert, wobei im Idealfall neuartige Angriffspunkte ein schnelles Anpassen des Erregers verhindern und so eine sehr effektive Bekämpfung erlauben. Allerdings ist hierbei der zeitliche Aufwand unter Umständen sehr hoch, Erfahrungen bezüglich Nebenwirkungen, Toxizitäten etc. müssen in diesem Falle erst gesammelt werden. Andererseits kann die Orientierung an bereits etablierten Wirkstoffen wertvolle Hinweise zum Design neuer, aber strukturell ähnlicher Arzneistoffkandidaten liefern. Dabei kann im Idealfall bei ausreichender Modifikation eine automatische Übertragung der bestehenden Resistenzmechanismen verhindert werden. In der Standardtherapie von Malaria nimmt Chloroquin (**159**) schon lange eine zentrale Position ein und ist nach wie vor, sofern keine Resistenz vorliegt, Malariamittel der Wahl.

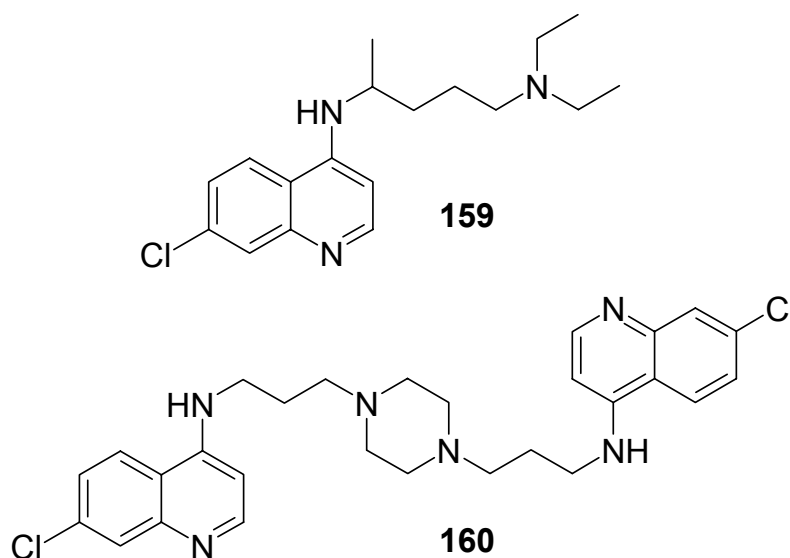


Abbildung 44: Strukturen von Chloroquin und Bis-chloroquin mit Piperazinspacer nach Ryckebusch et al.

Die in den sechziger Jahren erstmals in Kolumbien und Thailand aufgetretenen Chloroquin-resistenten Stämme verbreiten sich allerdings immer stärker, so dass der Bedarf an neuen effektiven Waffen gegen den Erreger sehr groß ist. Dabei ist die preiswerte Verfügbarkeit der neuen Arzneimittel ein entscheidender Faktor, um



letztendlich eine flächendeckende Therapie in den betroffenen Ländern, in der Regel Entwicklungsländern, finanzieren zu können.

Chloroquin hemmt die Hämpolymerase¹¹⁶, ein für Plasmodien lebenswichtiges Enzym, dass die Anreicherung von toxischem Ferriprotoporphyrin IX durch Umbau zu Hämazoin verhindert. Bevor Chloroquin jedoch seine volle Wirkung entfalten kann, muss der Arzneistoff in der Nahrungsvakuole des Erregers angereichert werden. Dies ist auch der Schlüssel eines möglichen Resistenzmechanismus des Erregers¹¹⁷, eine erhöhte Ausschleusung des Wirkstoffs verhindert die nötige Akkumulation des Arzneistoffs in der Nahrungsvakuole. Neben dieser Möglichkeit werden aber auch weitere Resistenzmechanismen wie intrazelluläre Änderungen der Wirkstoffverteilung, abgewandelte Hämazoin-Kristallisationen etc. diskutiert.

2002 untersuchten Ryckebusch et al.¹¹⁸ verschiedene von Chloroquin abgeleitete Derivate, insbesondere Bis-, Tris- und Tetra-Chinoline und stießen dabei auf ein Bis-Chloroquinderivat **160**, verbrückt über einen 3-[4-(3-Amino-propyl)-piperazin-1-yl]-propylamin-Spacer, das gegen Chloroquin resistente *Plasmodium falciparum* Stämme herausragende Aktivitäten zeigte. Grundlage dieser Untersuchung war die Hoffnung, dass sterisch anspruchsvolle Chloroquinderivate von den Effluxpumpen nicht erkannt und damit auch nicht mehr aktiv aus der Zelle entfernt werden, die gewünschten blockierenden Eigenschaften des Chloroquinmoleküls aber konserviert bleiben.

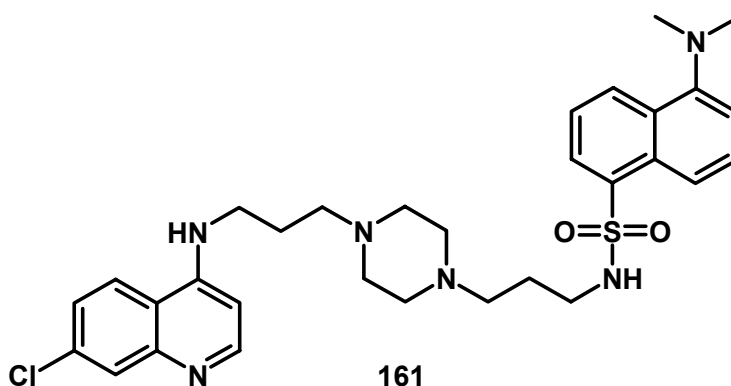


Abbildung 45: Dansyl-substituierte Leitstruktur nach Ryckebusch et al.

Anschließende Fluoreszenz-mikroskopische Untersuchungen mit einem Dansyl-substituierten Derivat **161** bestätigten zwar die erwünschte Akkumulation der Testsubstanz im Parasiten, allerdings im Unterschied zur Muttersubstanz Chloroquin nicht in der Nahrungsvakuole. Dieser Befund legt einen anderen Wirkmechanismus als den von Chloroquin nahe und ermutigte Ryckebusch et al. zur Synthese weiterer Sulfonamid-Derivate und als nahe liegende Modifikation ebenfalls der entsprechenden Carboxamid-Derivate^{119,120}. Das dabei angewendete Syntheseregime orientierte sich jedoch an der klassischen Syntheseführung.



2.2.2 Parallelsynthese von *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamiden

Der Einsatz polymergebundener Acylierungsreagenzien erlaubt in diesem Zusammenhang die ungleich schnellere Herstellung von Testverbindungen. Durch eine Übertragung des Synthesekonzepts aus Kapitel 3.1.4, konnten dreißig weitere Testkandidaten im Rahmen einer teilautomatisierten Synthese bereitgestellt werden. Die Herstellung des Amino-Templats **164** erfolgte in Analogie zu bereits veröffentlichten Arbeiten¹²⁰. Die dabei verwendeten Edukte 4,7-Dichlorchinolin (**162**) und 1,4-Bis-(3-aminopropyl)-piperazin (**163**) sind durchweg preiswert und die Ausbeute der Reaktion liegt mit 81% ohne weitere Optimierungsschritte bereits in einem akzeptablen Bereich.

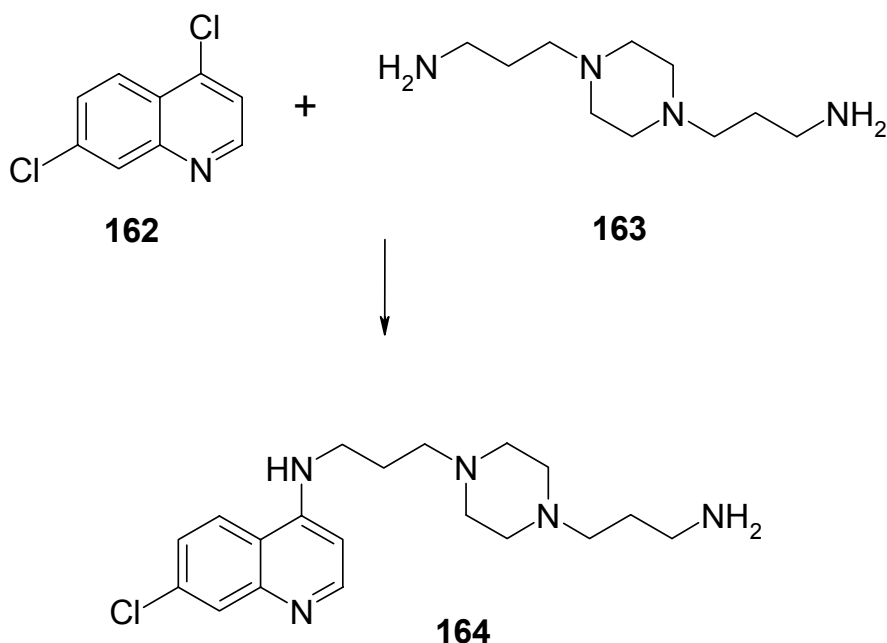


Abbildung 46: Herstellung von *N*⁴-(3-[4-(3-Aminopropyl)piperazino]propyl)-7-chlorchinolin-4-amin.

Die Einführung der Acylreste erfolgte durch den Einsatz der in Kapitel 3.1.4 bereits erwähnten polymergebundenen Carbonsäuren **74** mit Hilfe eines halbautomatischen *Vanguard*-Synthesizers. Benötigte Wasch-, Abspaltungs- und Quellungsvorgänge konnten so in paralleler Art und Weise durchgeführt werden, eine individuelle Betreuung der einzelnen Reaktionsansätze entfiel.

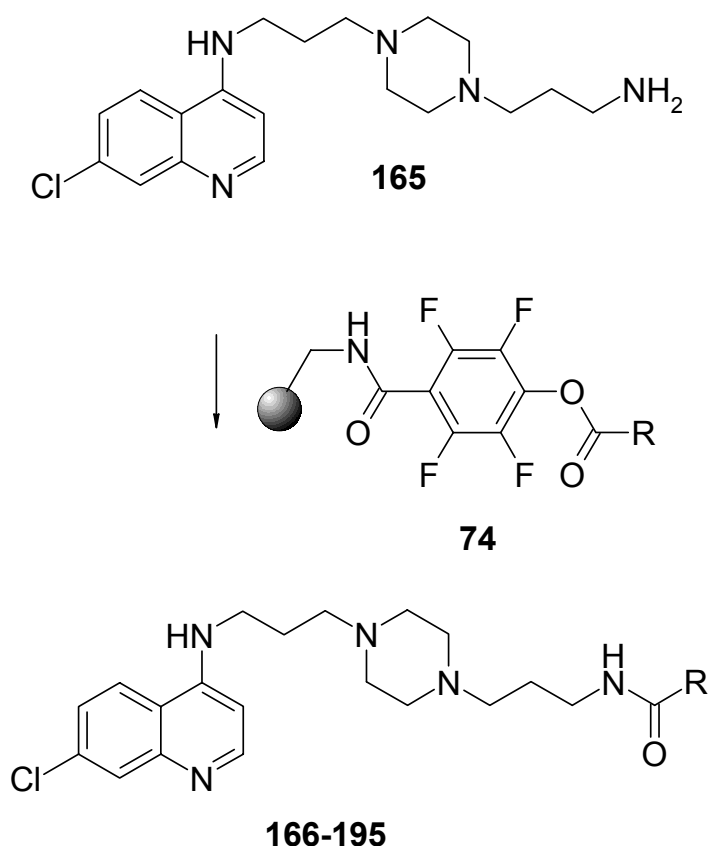


Abbildung 47: Parallelsynthese von *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamiden.

Eine chromatographische Reaktionskontrolle indizierte nach 24 Stunden die quantitative Umsetzung aller Reaktionsansätze. Um die allgemein anerkannten Qualitätsstandards¹²¹ für parallelsynthetisch gewonnene Substanzbibliotheken, d. h. mindestens 80% der Verbindungen weisen eine Reinheit größer 80% (gepunktete rote Linie) auf, wobei 5% aber mindestens 20 der Verbindungen näher analysiert werden müssen, zu gewährleisten, wurden alle Proben per HPLC analysiert. Dabei zeigte sich, dass lediglich Substanz **182** (rot markiert) mit einer relativen Reinheit von 72% nicht die geforderten 80% erfüllte.

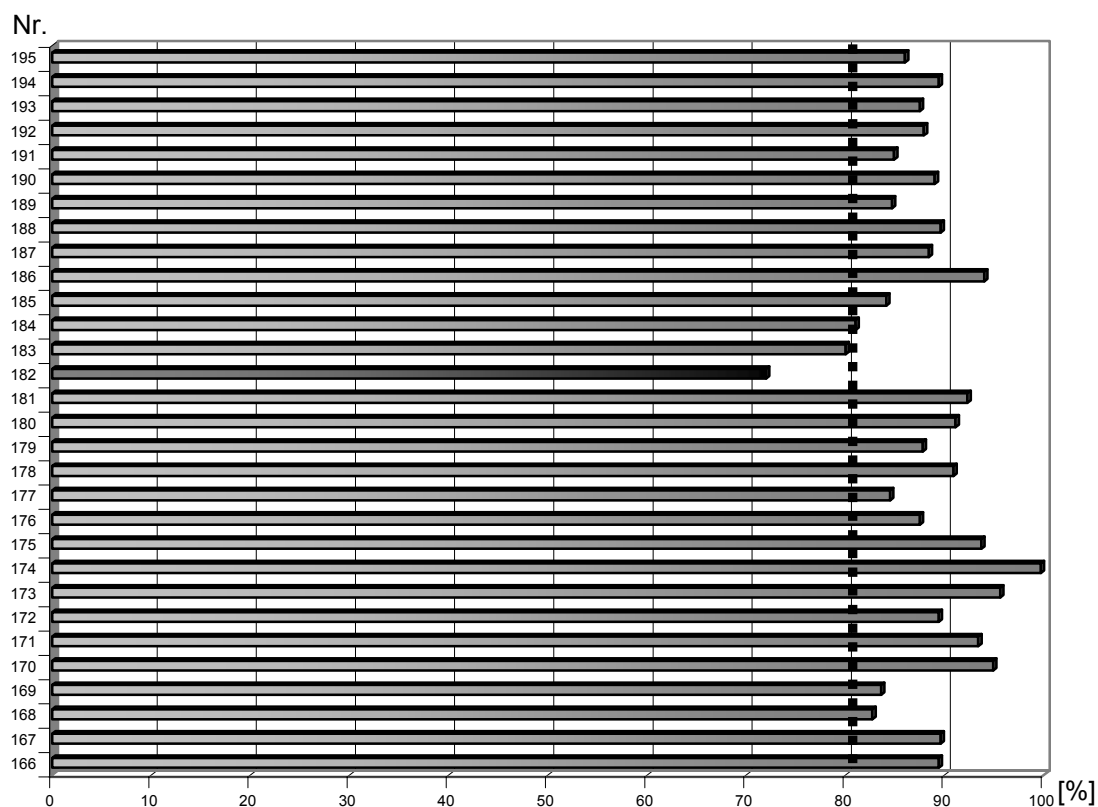


Abbildung 48: Zusammenstellung der relativen Reinheiten bei 250 nm der Verbindungen **166-195** (gepunktete schwarze Linie markiert die 80%-Grenze bezüglich des geforderten Standards, in Schwarz Verbindung **182**, die als einzige diesen Standard verfehlt).

Auf diese Art und Weise konnten dreißig *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamide für eine biologische Testung zur Verfügung gestellt werden.

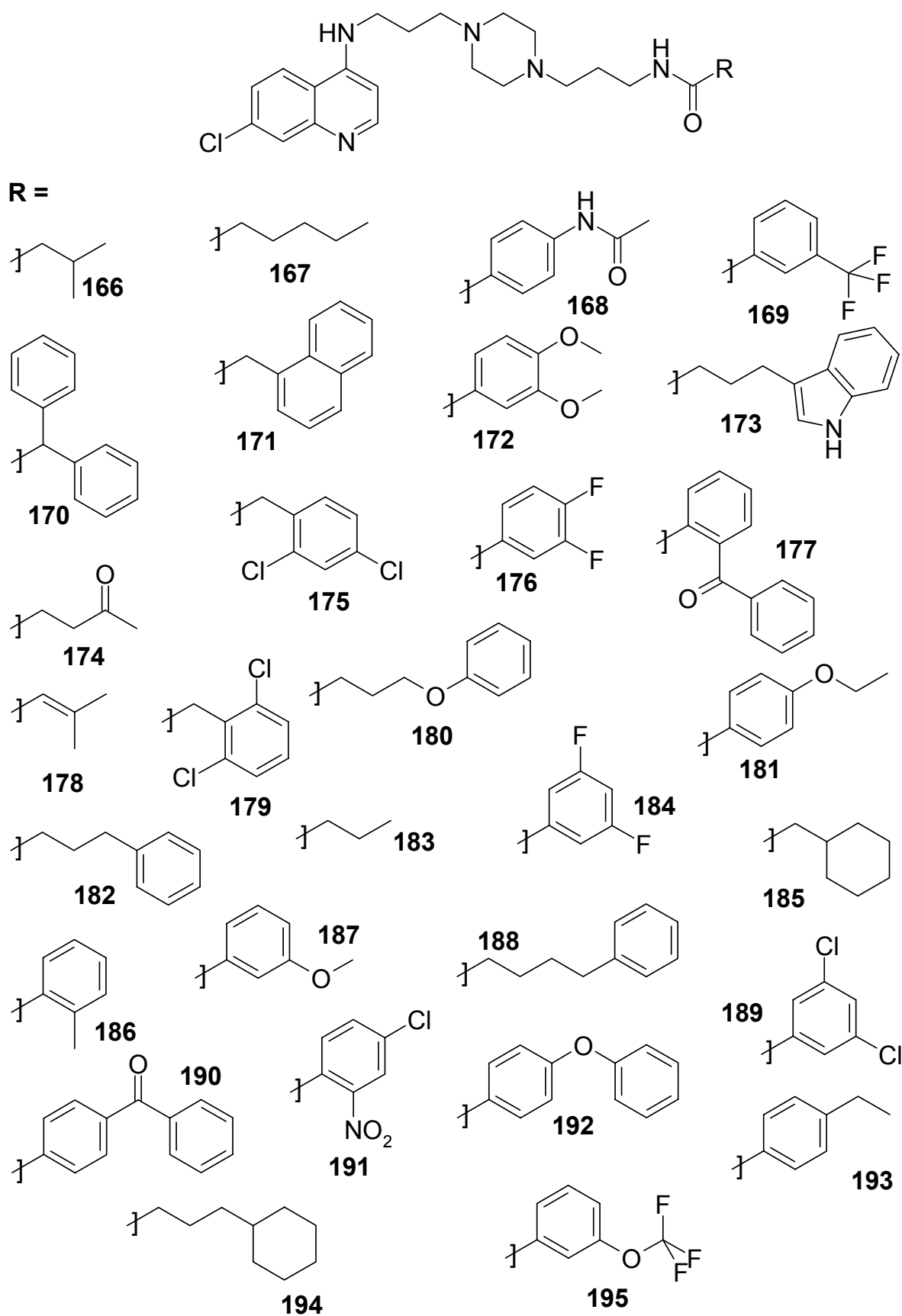


Abbildung 49: Zur Testung bereitgestellte *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamide.



2.2.3 Biologische Evaluation der *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamide

Alle synthetisierten *N*-(3-{4-[3-(7-Chloro-chinolin-4-ylamino)-propyl]-piperazin-1-yl}-propyl)-carboxamide wurden am Schweizerischen Tropeninstitut auf ihre Aktivität gegenüber *Plasmodium falciparum* getestet, wobei sowohl der Chloroquin-resistente K1-Stamm, als auch der Chloroquin-sensitive NF54-Stamm herangezogen wurden. Die dabei erhaltenen Testergebnisse lagen bei einigen Substanzen im einstelligen nanomolaren Bereich gegenüber dem NF54-Stamm und immerhin noch im unteren zweistelligen nanomolaren Bereich gegenüber dem Chloroquin-resistenten K1-Stamm.

Nr.	IC ₅₀ (K1)	IC ₅₀ (NF54)	Nr.	IC ₅₀ (K1)	IC ₅₀ (NF54)
159	0,089	0,013	181	0,012	0,008
166	0,078	0,013	182	0,061	0,017
167	0,900	0,338	183	0,159	0,019
168	0,249	0,083	184	0,026	0,010
169	0,053	0,037	185	0,027	0,010
170	0,106	0,025	186	0,034	0,010
171	0,041	0,013	187	0,028	0,010
172	0,447	0,036	188	0,054	0,012
173	0,069	0,015	189	0,012	0,007
174	0,380	0,059	190	>1	>1
175	0,024	0,008	191	0,043	0,020
176	0,013	0,007	192	0,015	0,009
177	0,017	0,010	193	0,013	0,008
178	0,065	0,023	194	0,272	0,156
179	0,036	0,011	195	0,015	0,012
180	0,073	0,012			

Abbildung 50: Gegenüberstellung der IC₅₀-Werte am Chloroquin-sensitiven NF54 und am Chloroquin-resistenten K1-Stamm in [µM].

In Relation zum Standard **159** zeigen die Substanzen **166, 169, 171, 173, 176-182, 184-189, 191-193** und **195** bessere Aktivitäten als die Referenzsubstanz am Chloroquin-resistenten Stamm. Daraufhin wurden diese Substanzen auf ihre zytotoxischen Eigenschaften untersucht, um eine allgemeine unspezifische Toxizität auszuschließen.



Nr.	IC ₅₀ (L6)	Nr.	IC ₅₀ (L6)
159	7,7	181	5,3
166	n. b.	182	11,0
167	n. b.	183	84,7
168	n. b.	184	11,6
169	30,1	185	7,2
170	9,3	186	n. b.
171	6,2	187	9,3
172	n. b.	188	9,4
173	6,5	189	3,0
174	11,0	190	n. b.
175	15,1	191	11,3
176	10,0	192	1,4
177	3,2	193	3,9
178	30,0	194	n. b.
179	5,3	195	8,5
180	9,3		

Abbildung 51: Zytotoxizitäten der Verbindungen **166-195** im Vergleich zum Standard **159** (n. b.: diese Substanzen wurden auf Grund schlechter Aktivitäten nicht weitergehend untersucht) in [µM].

Die Substanzen zeigen zwar alle eine moderate Zytotoxizität, unterscheiden sich aber nur in wenigen Fällen um mehr als eine Zehnerpotenz, insbesondere niedrigere IC₅₀-Werte liegen immer noch in einem zum Standard vergleichbaren Rahmen.

Bemerkenswert bei den vorliegenden Testergebnissen sind allerdings vielmehr die Substanzen, die zwar einerseits kleine IC₅₀-Werte aufweisen, andererseits diese Aktivitäten aber sowohl am K1-, als auch am NF54-Stamm zeigen und gleichzeitig eine verhältnismäßig geringe Zytotoxizität besitzen. Ein Quotient der beiden Testergebnisse gegen den K1-Stamm und den NF54-Stamm sollte somit idealerweise gleich eins sein. Dieses Optimum wird erwartungsgemäß von keiner der Testsubstanzen erreicht, allerdings zeichnen sich die Substanzen **169**, **181**, **193** und **195** durch einen Quotienten > 0,6 (Standard Chloroquin = 0,15) bei moderaten zytotoxischen Eigenschaften aus. Diese Testkandidaten sind daher auch zu weiteren in vivo Tests am Schweizerischen Tropeninstitut im Rahmen eines Sponsoring-Programms der WHO ausgewählt.

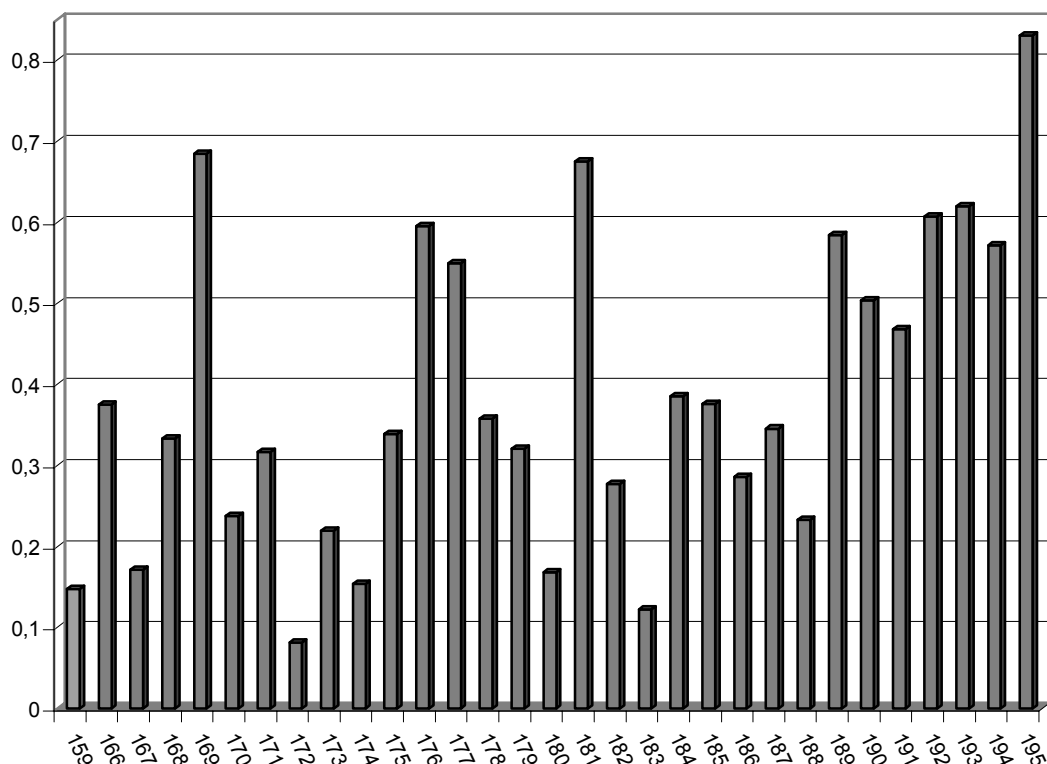


Abbildung 52: Quotient der Inhibitionswerte (NF54/K1), wobei **159** (kariert) dem Referenzstandard Chloroquin entspricht.

Ein Vergleich der Substanzen **169**, **181**, **193** und **195** bestätigt die von Ryckebusch et al.¹¹⁹ postulierte günstige Substitution mit Phenylkernen. Interessanterweise zeigen die Verbindungen **181** und **195**, als die entsprechenden Etherderivate der Verbindungen **193** und **169**, keinerlei Regelmäßigkeit bezüglich Toxizität und Aktivität.

2.2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Verwendung polymergebundener Acylierungsreagenzien erlaubte die schnelle Synthese von Chloroquin abgeleiteten Carboxamiden. Dabei konnten die Testverbindungen in ausreichend hohen Ausbeuten und Reinheiten gewonnen werden, die eine direkte Testung ohne weitere Reinigungsschritte erlaubten. Die Verwendung eines *Couple&Release*-Linkers ermöglichte die Übertragung von in diesem Fall Acylresten auf Amino-Template, ohne vorgeschaltete Aktivierungsschritte zu benötigen. Die Anwesenheit toxischer und im biologischen Testsystem hochaktiver Kupplungs- und Aktivierungsreagenzien ist somit auszuschließen.

Die erhaltenen biologischen Daten und der hohe Bedarf an weiteren Arzneistoffen gegen Chloroquin-resistente Malariaerreger ermutigen zu einer in vivo Testung einiger ausgewählter Verbindungen, wobei die Synthese weiterer Derivate eventuell zu einem detaillierteren Bild über mögliche Struktur-Aktivitätsbeziehungen führen



kann. Dabei erscheinen Ether-, Fluor- und Alkyl-substituierte Benzoessäurederivate auf Grund der vorhandenen Datenlage am günstigsten. Weitere Modifikationen hinsichtlich dieser Substitutionsmuster, also ein möglicher Austausch der Etherfunktionalität durch Thioether, substituierte Amine, eventuell auch die Anknüpfung rigider Alkylsubstituenten und polyfluorierter Bausteine etc. ermöglicht eventuell eine stärkere Unterdrückung der zugegebenermaßen vorhandenen Zytotoxizität unter Beibehaltung der Aktivität gegenüber Chloroquin-resistenten Stämmen.

2.3 Parallelsynthese und biologische Testung von Phosphonsäuren

2.3.1 Einleitung

Ein weiterer vielversprechender Ansatzpunkt in der Bekämpfung von Malaria ist die Inhibition des Mevalonat-unabhängigen 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat/2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat (DOXP/MEP) Pfads in *Plasmodium falciparum*^{122,123}. Dieser alternative Stoffwechselweg zur Synthese von Isopentenylidiphosphat-Einheiten (IPP) wurde in Algen, Pflanzen, Bakterien und *Plasmodium falciparum* nachgewiesen, fehlt jedoch im menschlichen Organismus. Eine gezielte Inhibition von Enzymen dieser Reaktionskaskade zielt somit selektiv auf den Erreger und nicht auf den humanen Wirt. Bereits 1998 konnten Fosmidomycin (**196**) und das daraus abgeleitete Derivat FR900098 (**197**) als wirksame Inhibitoren der DOXP-Reduktoisomerase (Dxr) identifiziert werden^{124,125}.

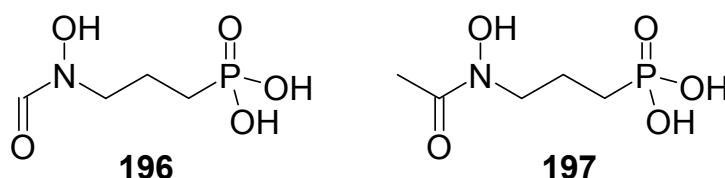


Abbildung 53: Strukturen von Fosmidomycin (**196**) und FR900098 (**197**) als erste selektive DOXP-Reduktoisomeraseinhibitoren.

Im Rahmen des vom BMBF geförderten Projekts „BioChance: Inhibition der Mevalonat-unabhängigen Isoprenoid-Synthese als neue Strategie zur Bekämpfung verbreiteter bakterieller Infektionen“ sollten aus den beiden bereits bekannten Inhibitoren abgeleitete Verbindungen einen tieferen Einblick in mögliche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen geben. Dabei sind mit Blick auf die beiden Leitstrukturen **196** und **197** Variationen der Acylgruppe, Änderungen der Kettenlänge des Propylbausteins, Substitution der Hydroxamsäurefunktionalität sowie der Phosphonsäure, Rigidisierungen, Veresterungen der Phosphonsäure etc. sinnvoll. Schwerpunkt dieser Arbeit ist der Einsatz polymergebundener Acylierungsreagenzien, so dass auch nur diese Schritte der Syntheseführung im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

2.3.2 Parallelsynthese von Phosphonsäurederivaten

Naheliegender ist die Herstellung weiterer Hydroxamsäurederivate, wobei in ersten Versuchen eine Acylierung von O-Benzyl-geschützten Hydroxylaminen mit Hilfe des Kenner-Linkers versucht wurde. Es zeigte sich allerdings sehr schnell, dass die Nukleophilie des betreffenden Stickstoffatoms nicht mehr zur Übertragung des Acylrests ausreicht. Es wurde daher beschlossen, den Hydroxamsäurebaustein

einerseits durch eine Carbonsäureamidfunktion zu substituieren und andererseits durch Einführung eines acylierten Glycinspacers zu verlängern.

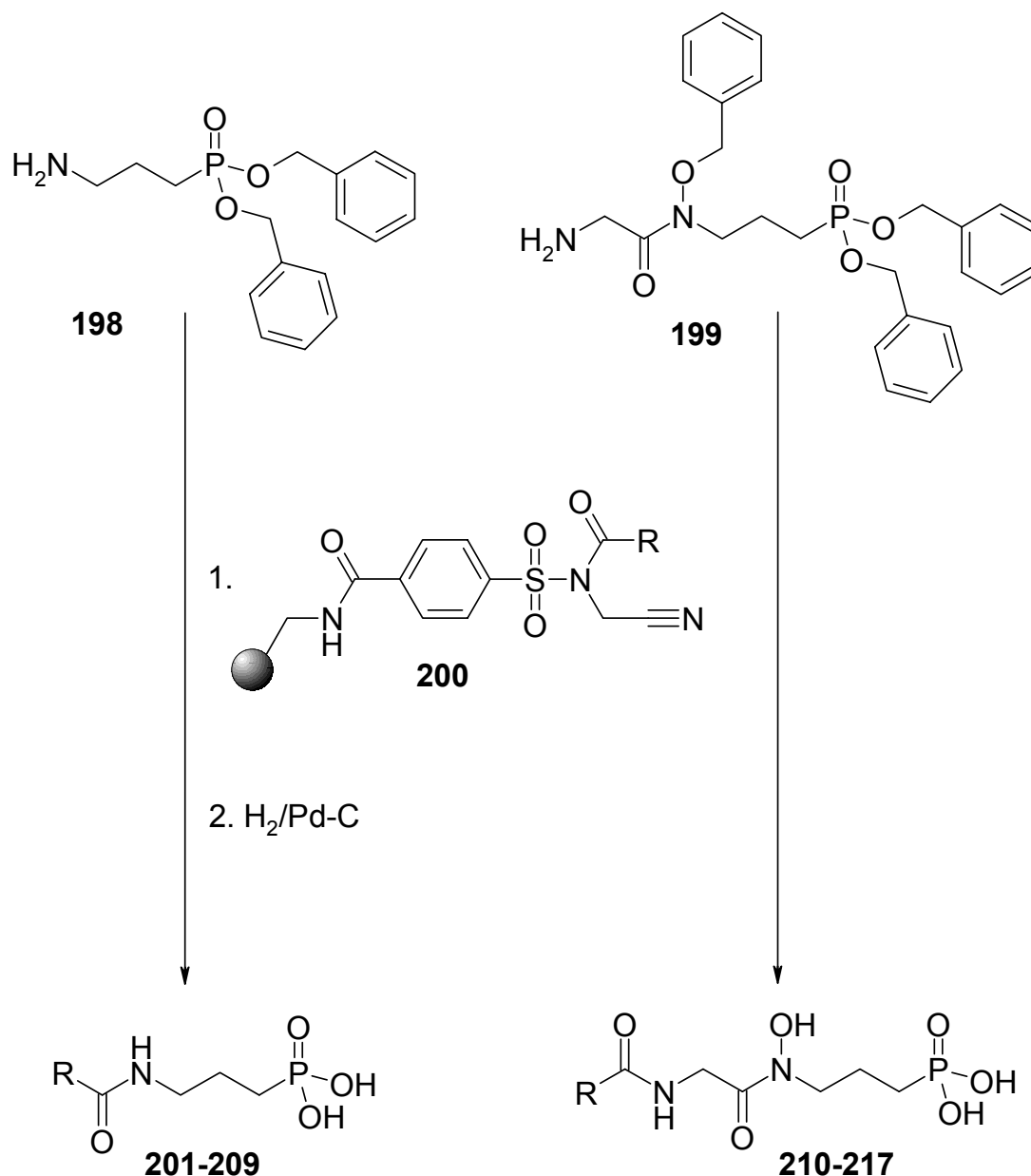


Abbildung 54: Syntheschema zur Herstellung der Phosphonsäurederivate **201-217**.

Die freien Aminofunktionen der bereitgestellten und entsprechend O-Benzylgeschützten Amino-Template **198** und **199** konnten durch Umsetzung mit der aktivierten Form des Kenner-Linkers **200** in die entsprechenden geschützten Amide überführt werden. Anschließende palladiumkatalysierte Hydrierung in Methanol spaltete die Benzylschutzgruppen ab, die freien Phosphonsäuren **201-217** konnten erhalten werden.

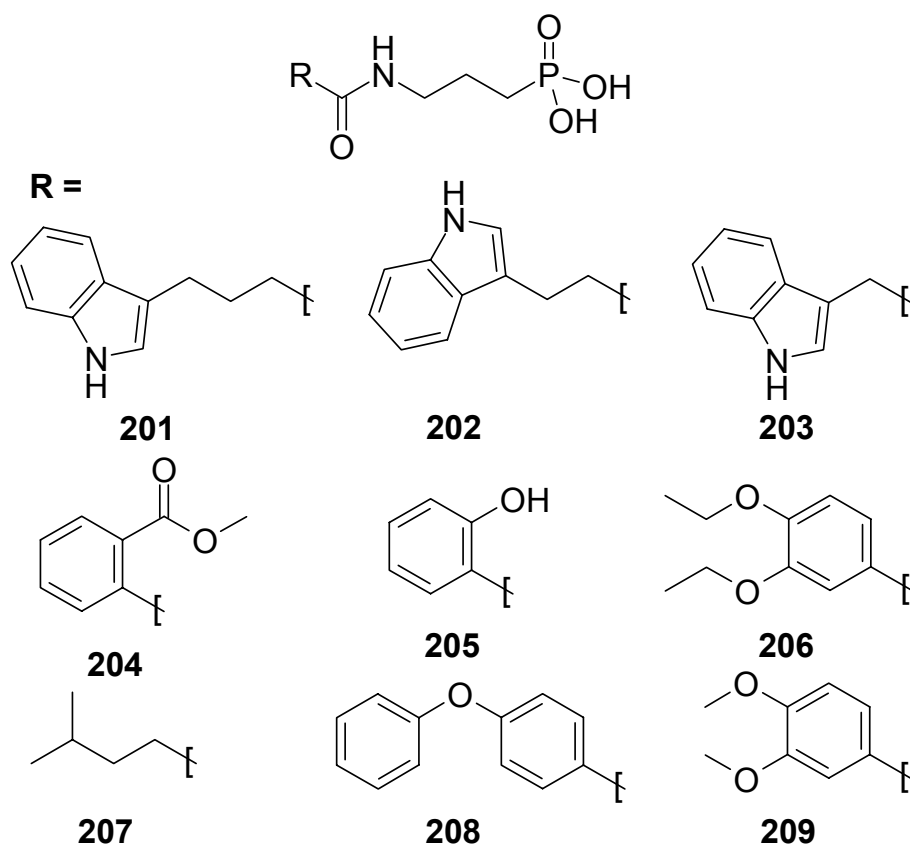


Abbildung 55: Phosphonsäuren abgeleitet von Templat 198.

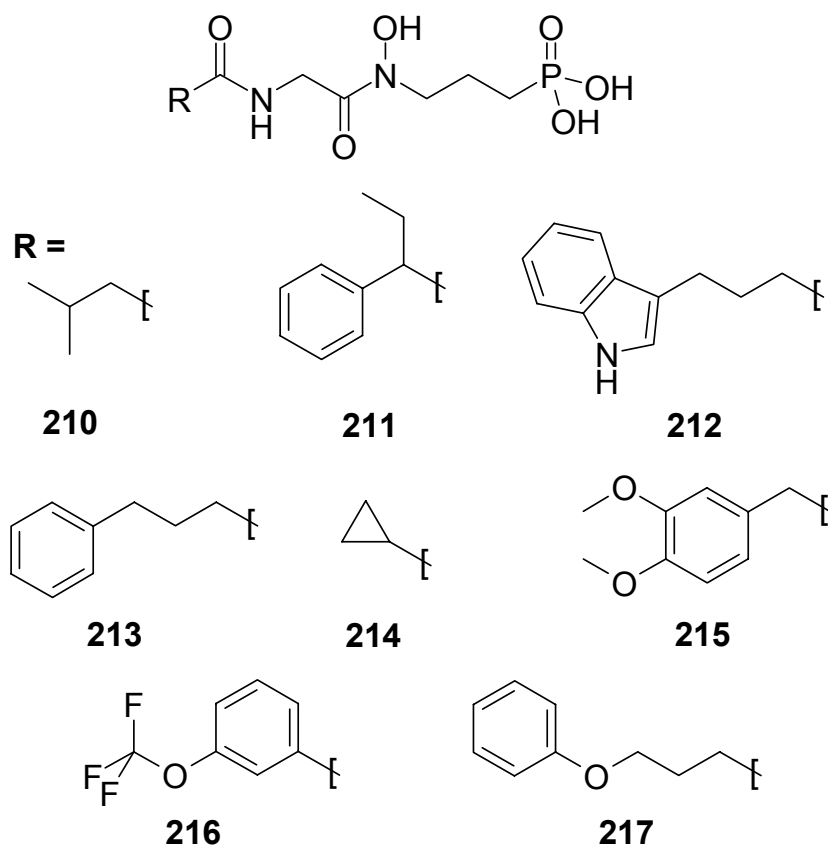


Abbildung 56: Phosphonsäuren abgeleitet von Templat 199.

2.3.3 Biologische Evaluation und Ausblick

Die Carbonsäureamid-Derivate **201-209** zeigten im anschließenden Assay keinerlei biologische Aktivität an der DOXP-Reduktoisomerase, so dass von der Synthese weiterer ähnlicher Derivate abgesehen wurde. Verbindungen **210-217** zeigten zwar Aktivitäten im unteren mikromolaren Bereich, allerdings liegt die Aktivität der Muttersubstanz Fosmidomycin mit 14 nM im unteren nanomolaren Bereich. Der durch die gewählten Substitutionsmuster hervorgerufene dramatische Aktivitätsverlust rechtfertigte mit Hinblick auf die schwierige Charakterisierung der neuen Verbindungen nicht die Synthese weiterer Acylderivate der Template **198** und **199**.

Nr.	IC ₅₀ (<i>E. coli</i> Dxr)	IC ₅₀ (<i>P. falc.</i> Dxr)
196	≈ 0,02	≈ 0,03
197	≈ 0,03	≈ 0,02
210	12	10
211	20	9
212	17	7
213	19	20
214	7	3
215	14	12
216	5	3
217	1	0,4

Abbildung 57: IC₅₀-Werte der Verbindungen **210-217** im Enzym-Assay in [μM].

2.4 Parallelsynthese von Dopaminrezeptormodulatoren

2.4.1 Einleitung

Potentielle therapeutische Einsatzgebiete Dopamin-D₃-selektiver Rezeptor-antagonisten und Partialagonisten sind unter anderem Psychosen, Schizophrenie, Bekämpfung von Suchterkrankungen und Morbus Parkinson. Bei der Entwicklung derartiger Substanzen ist jedoch nicht allein die hohe Affinität einer Struktur zum Zielrezeptor ein entscheidendes Kriterium, zusätzlich ist eine Diskriminierung bezüglich anderer Rezeptoren, und hier speziell hinsichtlich der Familie der Dopamin-D₂-Rezeptoren, eine zwangsläufig zu erfüllende Voraussetzung, um selektive und D₃-Rezeptor spezifische Wirkungen im Organismus zu erzielen. Nahezu allen bisher bekannten Liganden mit D₃-antagonistischen Eigenschaften liegt ein vergleichbarer prinzipieller Aufbau zugrunde¹²⁶. Dabei ist ein basisches, arylsubstituiertes Alkanaminfragment mit einem weiteren Alkylrest, der in vielen Fällen einen Spacer zu einem zusätzlichen Arylsubstituenten bildet, verknüpft. So finden sich als verwendete Grundkörper dementsprechend auch Verbindungen aus der Familie der Aminotetraline, Tetrahydroisochinoline, Benzazepine, Pyrrolidine etc. Bereits 1999 konnten Pilla et al.¹²⁷ BP 897 (**218**) als eine mögliche Leitstruktur mit in vitro partialagonistischen Eigenschaften identifizieren, wobei erfreulicherweise auch eine verhältnismäßig hohe Selektivität im Vergleich zum D₂-Rezeptor gefunden wurde. Wood et al.¹²⁸ führten ein Jahr später eine Aktivität der Substanz **218** allerdings auf volle antagonistische Wirkungen am humanen D₃-Rezeptor zurück, ein Befund der 2001 von Wicke et al.¹²⁹ bestätigt werden konnte.

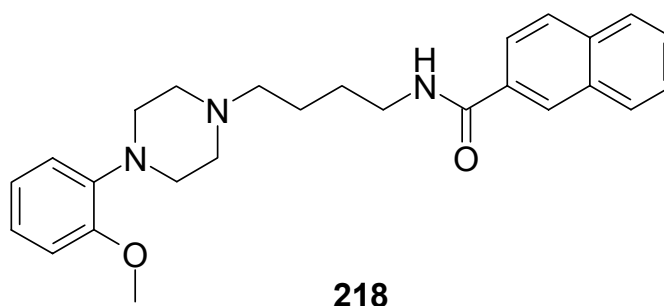


Abbildung 58: Struktur von BP 897 (**218**).

Auch in **218** ist ein basisches und arylsubstituiertes Alkanaminfragment enthalten (hier 4-Phenylpiperazin), welches über einen aliphatischen Butylspacer mit einem weiteren aromatischen Baustein, in diesem Fall Naphthalen-2-carboxamid, verknüpft ist.

Basierend auf dieser Leitstruktur finden sich in der Literatur zahlreiche Modifikationen. Campiani et al. ließen den Piperazinrest unberührt und führten auch nur marginale Änderungen im Spacerfragment durch¹³⁰. Das Naphthalengerüst wurde durch eine Vielzahl zweigliedriger Ringsysteme ersetzt. Im selben Jahr beschrieben auch Hackling et al.¹³¹ umfassende weitere Modifikationen ausgehend

von **218**, wobei in allen neuen Verbindungen der 4-Alkyl-1-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-Teil konserviert blieb.

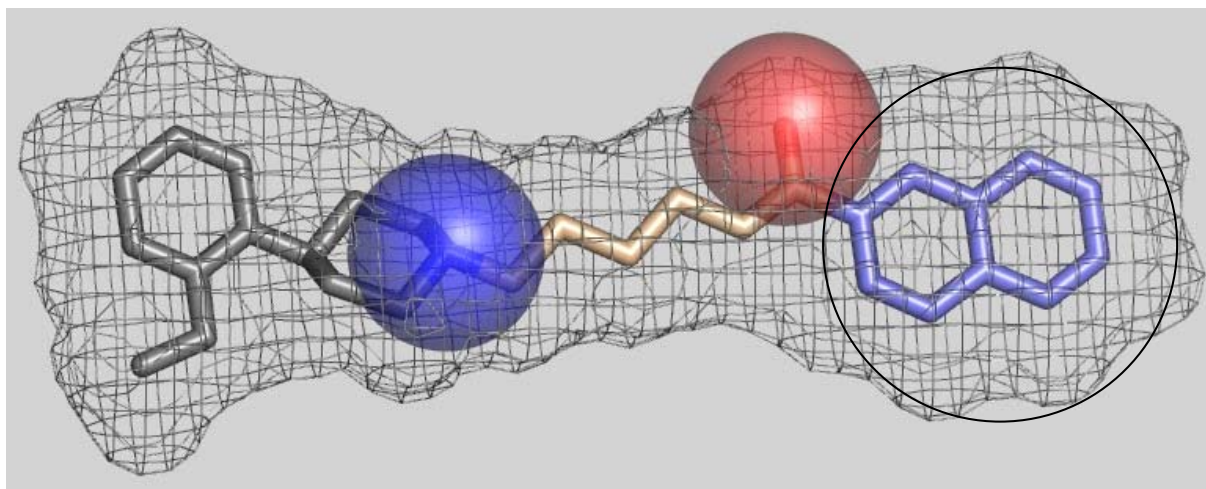


Abbildung 59: Pharmakophor-Modell nach Hackling et al., hier dargestellt an der Leitstruktur **218** [von links nach rechts: schwarz = lipohiler 2-Methoxyphenyl-Rest; blaue Kugel = basisches aliphatisches Stickstoffatom; hellbraun = Butylspacer; rote Kugel = Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor; hellblau = aromatischer Rest (in diesem Substanzset die ausschließliche Diversitätsseite)] {farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.

Dabei wurde sowohl der Spacerteil variiert, als auch der Naphthalen-2-carboxamid-Rest, insbesondere durch eine Fülle von α,β -ungesättigten Derivaten. Die dabei erhaltenen Ergebnisse identifizierten das Grundgerüst von **218** gegenüber allen anderen Modifikationen als überlegen, so dass die Synthese weiterer Derivate, wobei diesmal exklusiv der Acylrest weiter modifiziert werden sollte, geplant wurde.

2.4.2 Parallelsynthese von {4-[4-(2-Methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]-butyl}carboxamiden

In einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Holger Stark, Frankfurt, sollten mit Hilfe polymergebundener Acylierungsreagenzien weitere einfache Analoga über einen parallelsynthetischen Ansatz hergestellt werden. Dazu konnte die in den Kapiteln 2.1, 2.2 und 2.3 bereits etablierte Synthesestrategie direkt übernommen werden und ein Set von 26 weiteren Testkandidaten einfach und schnell hergestellt werden.

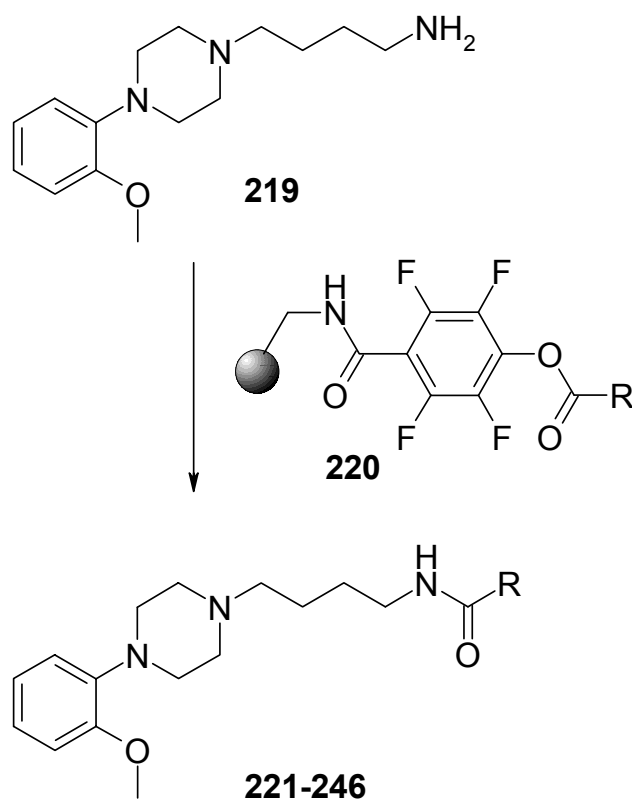


Abbildung 60: Parallelsynthese von StrukturanaLOGA von **218**.

Vergleichbar zur Synthese der ChloroquinanalogA aus Kapitel 2.2 wurde der Acylierungsschritt im Vanguard Synthesizer durchgeführt. Auch hier wurde der bereits vorgestellte Kupplungs- und Freisetzungslinker 4-Hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoesäure verwendet, so dass vorgeschaltete Aktivierungs- und daraus resultierende Waschschrirte entfielen.

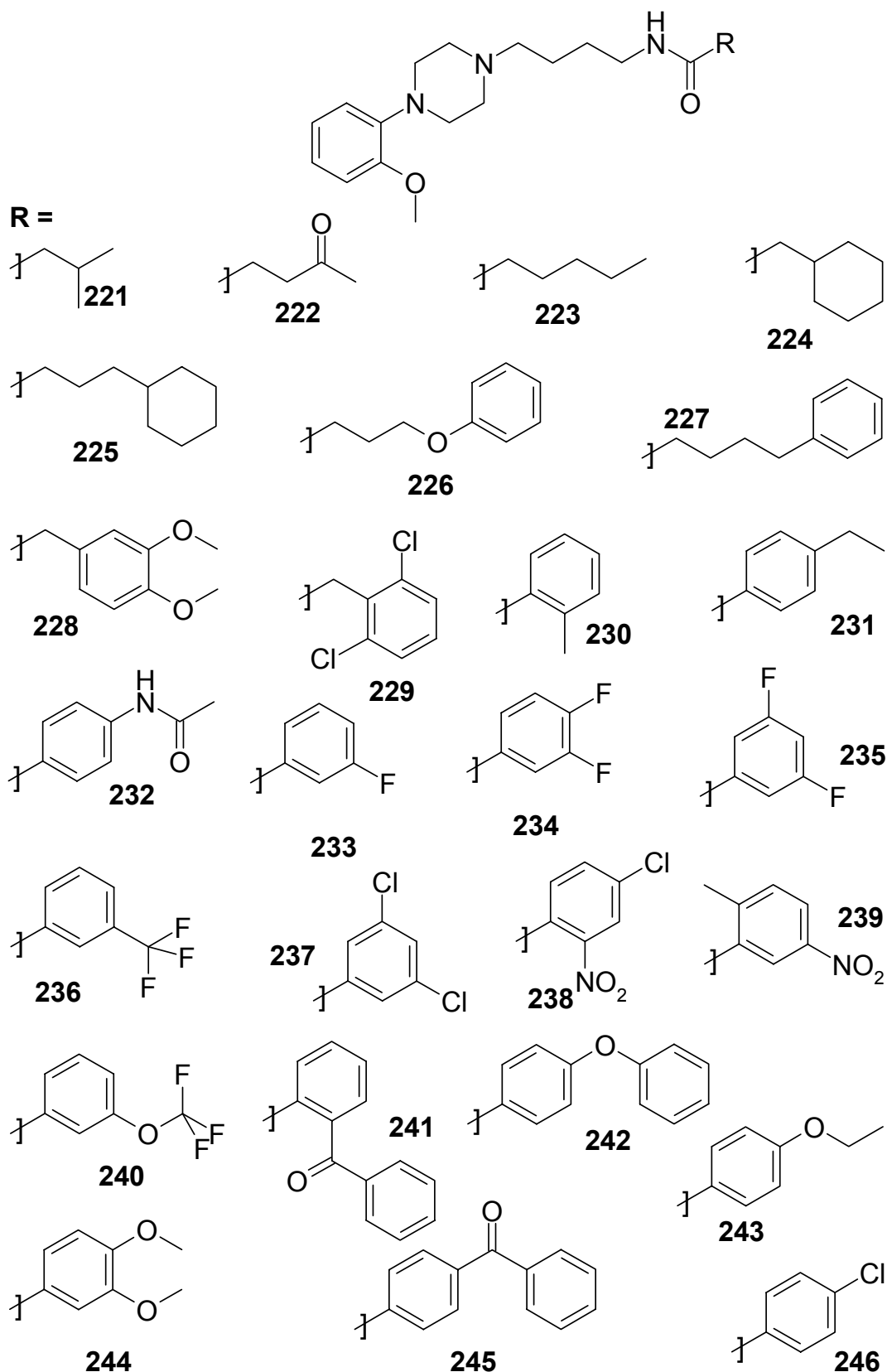


Abbildung 61: Strukturen der Verbindungen **221-246**.

Alle erhaltenen Verbindungen wurden per HPLC auf ihre Reinheit untersucht, wobei alle Substanzen eine Reinheit > 70% zeigten, jedoch acht Substanzen eine Reinheit < 80%. Allerdings wurde aufgrund der Abwesenheit hochreaktiver



Aktivierungsreagenzien auf eine weitere Aufreinigung verzichtet und auch die Substanzen mit unbefriedigender Reinheit auf ihre biologische Aktivität hin getestet.

2.4.3 Biologische Evaluation der Verbindungen 221-246

Die Substanzen wurden auf ihre Aktivitäten am D₂- und am D₃-Rezeptor getestet. Dabei galt es einerseits eine hohe Affinität am D₃-Rezeptor zu erreichen, andererseits aber auch eine hohe Selektivität gegenüber dem D₂-Rezeptor. Die Leitstruktur **218** zeigt hier bereits Aktivitäten im subnanomolaren Bereich am D₃-Rezeptor ($K_i = 0,67$ nM) und mit einem D₂:D₃-Verhältnis von 277 eine hohe Selektivität bezüglich des D₃-Rezeptors.

Nr.	K_i (D ₂)	K_i (D ₃)	Nr.	K_i (D ₂)	K_i (D ₃)
218	186 ^a	0,67 ^a	234	165	6
221	>250	123	235	>250	27
222	>250	889	236	>250	33
223	>250	87	237	178	7
224	322	2	238	>250	50
225	>250	24	239	146	5
226	>250	14	240	340	6
227	312	3	241	>250	268
228	>250	360	242	219	1,6
229	6	13	243	62	1
230	>250	25	244	125	3
231	>250	5	245	488 ^a	0,4 ^a
232	>250	3	246	284 ^a	2 ^a
233	>250	2			

Abbildung 62: K_i -Werte [nM] der Referenzsubstanz **218** und der Testsubstanzen **221-246** am D₂- und am D₃-Rezeptor (^a = Struktur/Affinität bereits literaturbekannt).

Die erhaltenen Testergebnisse zeigen, dass einige Verbindungen zum Teil Aktivitäten im unteren nanomolaren Bereich bezüglich des D₃-Rezeptors besitzen (**224**, **227**, **231-234**, **237**, **239**, **240**, **242-246**), die gewünschten niedrigen K_i -Werte konnten also erhalten werden. Lediglich die Verbindungen **221**, **222**, **228** und **241** liegen in ihrer Aktivität über 100 nM und scheiden somit für weitere Untersuchungen aus. Diese weniger affinen Verbindungen weisen entweder eine sehr flexible Alkylsubstitution (**221**, **222** und **228**) auf, oder aber, im Falle von **241**, einen räumlich äußerst anspruchsvollen 2-Benzoyl-benzoesäure Substituenten.



Eine potentielle Differenzierung zwischen D₂- und D₃-Rezeptor drückt der Quotient der jeweiligen Aktivitäten an den einzelnen Rezeptoren aus.

Nr.	D ₂ /D ₃	Nr.	D ₂ /D ₃
218	277 ^a	234	28
221	n. b.	235	n. b.
222	n. b.	236	n. b.
223	n. b.	237	25
224	161	238	n. b.
225	n. b.	239	29
226	n. b.	240	57
227	111	241	n. b.
228	n. b.	242	136
229	0,5	243	37
230	n. b.	244	42
231	n. b.	245	1220 ^a
232	n. b.	246	142 ^a
233	n. b.		

Abbildung 63: Zusammenstellung der D₂/D₃-Selektivität der Testverbindungen **221-246** (n. b. = nicht berechenbar, da K_i D₂ > 250 nM; ^a = Selektivität bereits literaturbekannt).

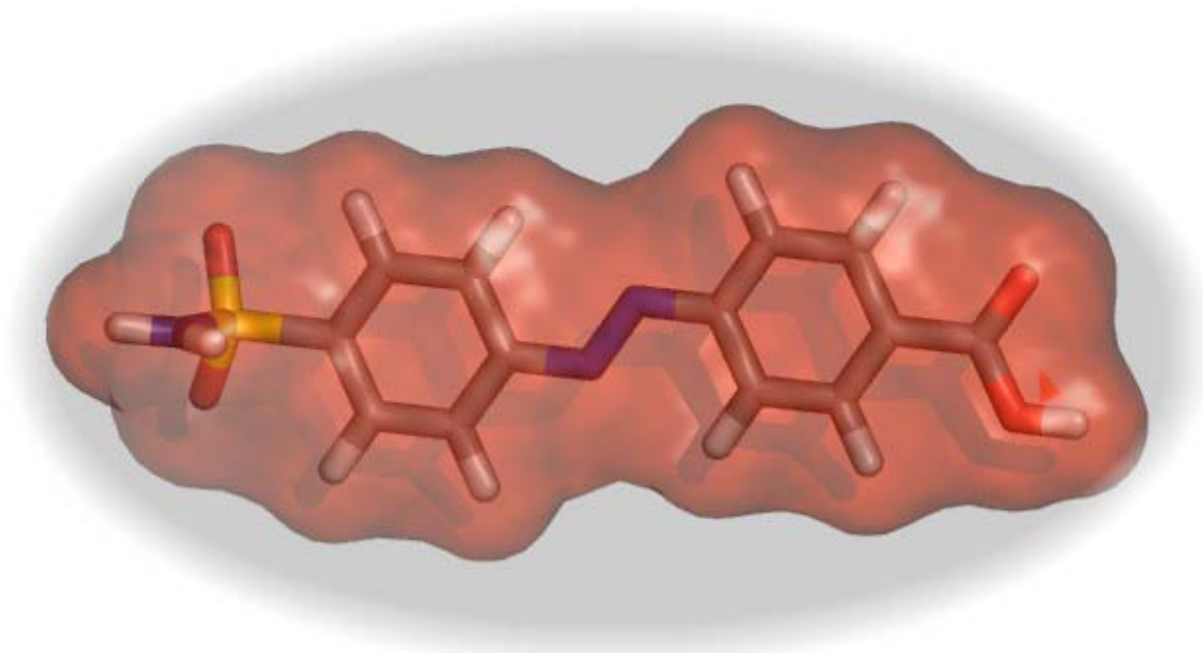
Die Verbindungen **224**, **227**, **240**, **242-246** mit einem Faktor größer 30 zeigen das gewünschte differenzierende Profil. Dabei bestätigen sich die von Hackling et al.¹³¹ aufgestellten Struktur-Aktivitätsbeziehungen. Danach begünstigt eine gestreckte Form der Moleküls die D₃-Rezeptor Selektivität (hier Verbindungen **242**, **243** und **244**). Auch die Substitution des Naphthylelements aus **218** durch kleine substituierte Benzoessäurereste liefert hoch affine Liganden (**231-233**, **239**, **240**, **242-246**), wobei hier jedoch ein weiterer aromatischer Kern in para-Position erheblichen Einfluss auf die Selektivität bezüglich D₂- und D₃-Rezeptor hat. Wird die 4-Ethoxysubstitution von **243** durch eine 4-Phenoxysubstituenten ersetzt (**242**), so wird der K_f -Wert am D₃-Rezeptor nicht weiter beeinflusst. Am D₂-Rezeptor kommt es in diesem Fall allerdings zu einer dramatischen Verschlechterung des K_f -Wertes, so dass hier offensichtlich die Möglichkeit einer strukturellen Diskriminierung beider Rezeptoren besteht. Ein Vergleich von **231** und **236** mit den entsprechenden Etherderivaten **243** und **240** hebt die Überlegenheit eines Wasserstoffbrückenakzeptors in diesen Positionen gegenüber den unveretherten Verbindungen hervor. Auf Basis des einfachen Pharmakophormodells unerklärbar sind allerdings die erheblichen Unterschiede in den K_f -Werten der einfachen mono- und difluorierten Benzoessäurederivate **233-235**. Einerseits führt die Substitution eines weiteren Protons durch ein Fluoratom zu einer signifikanten Aktivitätszunahme gegenüber dem D₂-Rezeptor (**233** und **234**), eine zusätzliche meta-Substitution verschlechtert



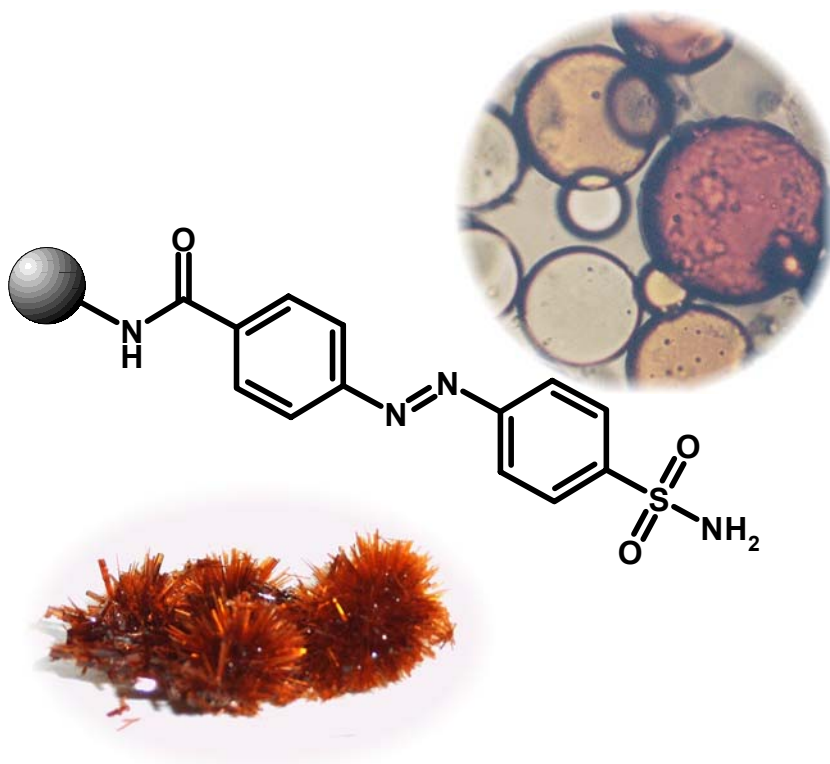
aber die Aktivität am D₃-Rezeptor um den Faktor 14 (**233** und **235**). Diese dramatischen Veränderungen sind erstaunlich. Da Lipophilie und Löslichkeit dieser drei Verbindungen nahezu identisch sein sollten und auch die Unterschiede in der räumlichen Ausdehnung vergleichsweise gering ausfallen, können diese Unterschiede die abweichende Rezeptoraffinität nicht ausreichend erklären.

2.4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Übertragung eines polymergestützten Syntheseansatzes auf die Darstellung einer kleinen leitstrukturbasierten Bibliothek ermöglichte die zeitsparende und wirtschaftliche Herstellung von potentiellen D₃-selektiven Rezeptorantagonisten. Die dabei erhaltenen Ausbeuten und Reinheiten erlaubten die sofortige Testung der Verbindungen ohne weitere Optimierungs- und Aufreinigungsschritte, nicht zuletzt auf Grund der Abwesenheit toxischer und hochreaktiver Aktivierungs- und Abspaltungsreagenzien in der Syntheseführung. Die erhaltenen Testergebnisse bestätigen zum einen die bereits postulierten Struktur-Aktivitätsbeziehungen, andererseits verdeutlichen die in diesem Testset erhaltenen und bereits diskutierten Kontroversen, dass noch nicht alle strukturellen Voraussetzungen einer D₃-Rezeptorselektivität gegenüber dem D₂-Rezeptor aufgeklärt sind. Weitere in silico Untersuchungen der an diesem Projekt beteiligten Kooperationspartner sollen unter Berücksichtigung unserer Verbindungen in Zukunft zu einem verfeinerten Modell führen.



**3. „4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoesäure“, das
Konzept farbiger Linker in der Synthese mit
polymergebundenen Reagenzien**





3.1 „On-bead“-Reaktionskontrolle von Festphasenreaktionen

3.1.1 Einleitung

Neben zahlreichen Vorteilen der Festphasensynthese wie verkürzter oder gar entfallender Aufreinigungsschritte, Parallelsynthese, hohen Umsetzungsraten, hohen Ausbeuten u.s.w., stellt die Reaktionskontrolle von Festphasensynthesen immer noch ein Hindernis in der Syntheseführung dar. Durch den vergleichsweise hohen Anteil des polymeren Rückgratmaterials am Polymer-Linker-Rest-Konstrukt, lassen sich Standardtechniken nur bedingt anwenden. Elementaranalytische Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Arbeit als mögliches Kontrollinstrument durchgeführt. Jedoch ist diese Strategie mit dem Makel des irreversiblen Verlustes des Harzes behaftet und setzt zusätzlich noch das Vorhandensein bestimmbarer und neu eingeführter Elemente wie zum Beispiel Schwefel, Fluor usw. voraus. Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff hingegen sind in der Regel bereits im Ausgangspolymer vorhanden und lassen daher keine selektive Bestimmung von an der Festphase erfolgten Syntheseoperationen zu. Werden größere Mengen Harz umgesetzt, wie zum Beispiel bei der Kupplung eines Linkers an das Polymer, so führt diese Bestimmungsmethode allerdings zu sehr präzisen und verlässlichen Aussagen und der Verlust kleinerer Mengen kann in solch einem Falle bedenkenlos in Kauf genommen werden.

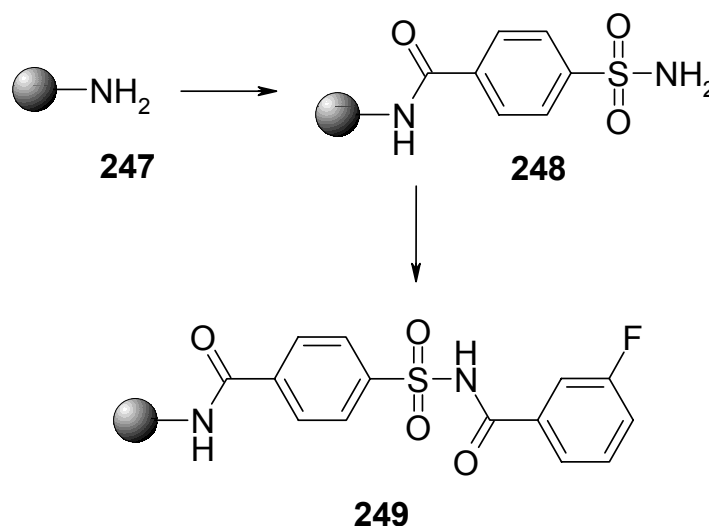


Abbildung 64: Beispiel einer elementaranalytischen Reaktionskontrolle (zu Beginn N-Bestimmung selektiv für die Aminofunktionen in **247**; anschließend S-Bestimmung selektiv für den Linker **248** und schließlich in diesem Beispiel Fluor-Bestimmung selektiv für die gekuppelte Carbonsäure **249**).



Bei Festphasensynthesen am Kenner-Linker besteht die Möglichkeit einen KBr-Pressling mit dem Harz herzustellen und anschließend zu vermessen, oder aber alternativ auch die Verwendung eines AT-IR-Probenkopfs („Attenuated Total Reflexion“). Beide Methoden setzen dabei das Vorhandensein charakteristischer funktioneller Gruppen voraus, die im IR-Spektrum zu deutlichen und aussagekräftigen Signalen führen. Durch die Präsenz des polymeren Rückgratmaterials lassen sich häufig nicht sehr scharfe Signale, sondern stark verbreiterte Signalbanden beobachten. Durch die starke mechanische Einwirkung bei der Probenvorbereitung geht das wertvolle Harz an dieser Stelle allerdings ebenfalls für weitere Synthesen oder Abspaltungen verloren. Einen möglichen Ausweg schlugen 2002 Mihaichuk et al.¹³² durch die indirekte IR-spektroskopische Vermessung eines Abspaltungsproduktes vor. Diese Vorgehensweise wird jedoch auf einige wenige Spezialfälle beschränkt bleiben. Am Rande sei hier noch die Möglichkeit des „on-bead“-IR mit IR-Mikroskopen erwähnt, bei dem IR-Spektren einzelner Polymerbeads erhalten werden können^{133,134}. Diese Technik setzt jedoch einen erheblichen apparativen und finanziellen Aufwand voraus und findet daher noch keine breite Verwendung. Detailliertere Aussagen über Reaktionen am Polymer lassen sich mit Hilfe kernresonanzspektroskopischer Untersuchungen gewinnen. Vergleichbar zur Elementaranalyse lassen sich hier nahezu alle NMR-aktiven Elemente auf der Festphase bestimmen, wie zum Beispiel ¹⁹F, ¹³C usw. Dazu wird, um die Mobilität der an der Festphase anhaftenden Verbindungen zu erhöhen, das Harz in deuterierten Lösungsmitteln gewaschen und vorgequollen („Gelphasen-NMR“). Zwar lassen sich die Proben zurückgewinnen und weiterverarbeiten, aber der relativ geringe Substanzanteil am Polymer führt zu unverhältnismäßig langen Messzeiten und einem hohen Materialeinsatz, oder erfordert den Einsatz markierter Komponenten^{72,135}. Zusätzlich führt die nach wie vor eingeschränkte Substanzmobilität häufig zu breiten strukturlosen Signalen. Ein Umstand, der durch die zusätzliche Präsenz unerwünschter Untergrundsignale des Polymers, eine detaillierte Analyse der erhaltenen Spektren häufig unmöglich macht. Erst die Entwicklung des MAS-NMR¹³⁶⁻¹⁴⁰ („**M**agic-**A**ngle-**S**pinning-NMR“) brachte entscheidende Fortschritte durch extrem verkürzte Messzeiten, sehr kleine benötigte Substanzmengen (< 40 µl in gequollenem Zustand) und nahezu vollständige Verhinderung einer Linienverbreiterung. Allerdings setzt diese Technik umfassende Investitionen in Geräte-Hardware voraus, so dass auch hier eine flächendeckende Anwendung nicht zu ermöglichen ist. In den letzten Jahren findet mehr und mehr die elektrochemische Impedanz Spektroskopie (EIS)¹⁴¹ Eingang in die Festphasensynthese zur Kontrolle ablaufender chemischer Prozesse¹⁴². Schließlich ermöglicht auch die Massenspektrometrie¹⁴³ Einblicke in die Vorgänge auf den Harzpartikeln, allerdings ist auch hier der Verlust des Harzes unvermeidlich. Techniken wie die matrixunterstützte Laserdesorptions/ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie¹⁴⁴ (MALDI-TOF-MS), die bildgebende Flugzeit-Sekundärionen-Massenspektrometrie¹⁴⁵ (TOF-SIMS) und die Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie¹⁴⁶ (ESI-MS) finden hier ihre Anwendung. Ihr möglicher Einsatz



hängt allerdings ursächlich mit den Eigenschaften des verwendeten Linkers zusammen, so dass in der Literatur mehrheitlich basen- und säurelabile Linker Verwendung finden, die unter TFA- oder Ammoniakbedampfung ihre Produkte abspalten. Dieser Ansatz ist daher eher mit einer Probeabspaltung vergleichbar. Photometrische Methoden dienen in der Mehrzahl dem indirekten Nachweis einer erfolgten Reaktion. Dabei hat die aus der Peptidchemie übernommene UV-metrische Vermessung einer Probe nach Fmoc-Schutzgruppen-Abspaltung die wohl größte Verbreitung. Daneben findet aber auch die Fluorimetrie zur Reaktionskontrolle Anwendung, so zum Beispiel zum Nachweis von freien Hydroxy-Gruppen mit Dansylchlorid¹⁴⁷.

Zusätzlich zu den Möglichkeiten der instrumentellen Analytik bieten sich aber auch vergleichsweise einfache Kontrollmöglichkeiten im Zuge einer festphasengestützten Synthese an. Dabei gibt zum einen die Gewichtsveränderung des Harzes einen zwar ungenauen, aber dafür auch schnellen und preiswerten Einblick in die Vorgänge auf dem Polymer. Durch die verhältnismäßig geringe Substanzmenge auf dem polymeren Träger ist eine Wägung des Harzes allerdings nur bei großen Gewichtsänderungen sinnvoll, also bei Kupplung oder Abspaltung schwerer Reste. Ähnlich zu den massenspektrometrischen Untersuchungen lassen sich auch mit kleineren Harzproben Testabspaltungen durchführen und im Anschluss näher untersuchen, zum Beispiel durch dünnschichtchromatographische Experimente. Aber auch hier steht den potentiellen Vorteilen der Festphasensynthese der hohe zeitliche Aufwand und der Verlust des wertvollen Polymers entgegen.

3.1.2 Visuelle Indikation von festphasengestützten Reaktionen

Eine praktikable, preiswerte und aussagekräftige Alternative stellen farbig indizierte Reaktionen dar. Das wohl berühmteste Beispiel aus der Peptidsynthese ist hier der sogenannte „Kaiser-Test“⁸⁰, der im weitesten Sinne auf der Ninhydrin-Reaktion beruht. Allerdings werden für die benötigten Testlösungen toxisches Phenol und Kaliumcyanid eingesetzt und auch hier ist das Harz nach der Prüfung nicht mehr weiter verwendbar, da die Aminogruppe während der Farbreaktion auf die Ninhydrin-Bausteine übertragen wird. Neben dem Nachweis der Aminofunktion durch den Kaiser-Test wurde speziell in den letzten Jahren eine Vielzahl von Farbreaktionen zum Nachweis funktioneller Gruppen an der Festphase entwickelt. So konnten beispielsweise freie Carboxylgruppen mit Malachitgrün¹⁴⁸, Thiole mit Ellman's Reagenz (5,5'-Dithio(2-nitrobenzoic acid))¹⁴⁹, tertiäre Alkohole mit Diphenyldichlorsilan und Methylrot¹⁵⁰ und Aldehyde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin¹⁵¹ nachgewiesen werden. Nachteil dieser Kontrollmethoden ist auch hier wieder der Verlust des Harzes, da irreversible Reaktionen die erhofften Farbänderungen bewirken.

1999 zeigten Backes und Ellman³ erstmals die Verwendung von Bromphenolblau¹⁵² zur Kontrolle einer quantitativen Kupplung des aromatischen Kenner Linkers an aminomethyliertes Polystyrol. Dabei wurde dem vorgequollenen Harz zu Beginn

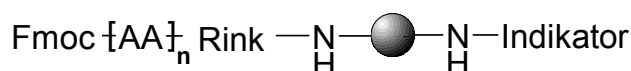


der Kupplungsreaktion der Säure-Base-Indikator Bromphenolblau zugesetzt, so dass die Harzsuspension eine tiefviolette Färbung annimmt. Werden nun im Laufe der fortschreitenden Reaktion alle freien Aminogruppen mit 4-Sulfamoylbenzoesäure acyliert, liegen keine basischen Elemente mehr in der Suspension vor und der Indikator schlägt um, die Suspension nimmt eine gelbe Farbe an (Abbildung 65).



Abbildung 65: Visuelle Kontrolle der quantitativen Beladung von aminomethyliertem Polystyrol mit 4-Sulfamoylbenzoesäure durch Zugabe von Bromphenolblau (Bild 1: Aminomethyliertes Polystyrol in THF; Bild 2: Nach Zugabe von Bromphenolblau; Bild 3: Abgeschlossene Kupplung des Linkers an die Festphase) {farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.

Das farbgebende Prinzip beeinträchtigt in diesem Fall nicht die Funktionsfähigkeit des Harzes, der Farbstoff kann einfach über eine Glasfilter-Fritte mit den entsprechenden Lösungsmitteln abgewaschen werden. Allerdings setzt diese Kontrollstrategie die Abwesenheit weiterer basischer Funktionen, sei es am Polymer oder am an das Harz zu kuppelnden Substrat voraus. Moderne Polymermaterialien wie die zum Beispiel kürzlich von Rademan und Barth¹⁵³ vorgestellten PEI-Harze aber sind aus Polyethylenimin-Einheiten aufgebaut, beinhalten also auch tertiäre Aminogruppen, die ein Umschlagen des Indikators verhindern würden. Noch dazu gibt der Indikatorumschlag lediglich Auskunft über den Fortgang des ersten Syntheseschrittes, die Kupplung des Linkers an den Polymergrundkörper. Für den Fortgang der Synthesesequenz ist aber eine kontinuierliche Kontrolle des Linkers wünschenswert, um Zersetzungsreaktionen des Linkers rechtzeitig erkennen und unterbinden zu können. Die Unversehrtheit des Linkers stellt in der Festphase ein zentrales Element dar, da dieser einerseits die Verbindung zwischen Substrat und Polymer herstellt, andererseits aber durch seine chemischen Eigenschaften in vielen Fällen am Ende der Synthese ein kontrolliertes und gezieltes Abspalten der Zielverbindung in Lösung erlaubt. Einen ersten möglichen Lösungsvorschlag erbrachten 2003 Cho et al.¹⁵⁴ durch die parallele Fixierung eines herkömmlichen Linkers (in diesem Falle Rink-Linker) mit einem Säure-Base-Indikator auf den entsprechenden Harzperlen (**250**).



250

Abbildung 66: Schematische Darstellung selbstindizierender Harze nach Cho et al.¹⁵⁴

Somit war es möglich, den pH-Wert der Syntheselösung zu beobachten und zeitgleich in diesem Falle Peptide am polymeren Träger aufzubauen. Die bei der Durchführung von Fmoc-Chemie wechselnden pH-Werte, einerseits durch freie Aminofunktionen hervorgerufenen basisches Milieu nach Abspaltung der Schutzgruppe und neutral bis schwach saures Milieu bei vollständiger erneuter Kupplung einer weiteren Aminosäure an den Peptidstrang, wurden in diesem Fall durch einen reversiblen Farbwechsel der Polymerteilchen angezeigt. Jedoch geht die parallele Beladung eines Polymerteilchens mit einem Indikator und einem Linker mit einem Verlust an potentiellen Bindungsstellen für die gewünschten Verbindungen einher, dass heißt der mögliche Beladungsgrad des Harzes wird zwangsläufig kleiner. Zudem würde eine Erweiterung dieses Konzeptes auf die Festphasensynthese organischer nichtpeptidischer Moleküle immer die Gefahr in sich bergen, dass im Indikator vorhandene funktionelle Gruppen (in dem genannten Beispiel phenolische OH-Gruppen, ein Sulfolacton und bromierte Aromaten) mitreagieren und zu unerwünschten Nebenprodukten führen.

3.1.3 Entwicklung eines neuen farbigen Linkers, basierend auf dem Kenner Safety-Catch Linker

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals versucht, Linker und farbgebendes Element als eine Einheit zu verknüpfen und so eine kontinuierliche Reaktionskontrolle durch visuelle Beobachtung („*naked-eye detection*“) zu ermöglichen. Dazu sollten die bereits in der Arbeitsgruppe vorhandenen fundierten Kenntnisse im Umgang mit dem Kenner-Linker nach wie vor zur Verfügung stehen und als Ausgangspolymer verhältnismäßig preiswertes aminomethyliertes Polystyrol dienen. Daraus ergaben sich drei Bedingungen für den potentiellen neuen Linker: Zum einen das Vorhandensein einer Sulfamoylfunktion, um das Prinzip des Sicherheitsankers zu erhalten, eine Carboxylfunktion, um eine Kupplung des Linkers an den polymeren Träger unter Standardbedingungen zu ermöglichen und schließlich ein verhältnismäßig inertes farbgebendes Element. Diese Anforderungen werden von 4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoesäure erfüllt. Die Darstellung dieser Verbindung wurde bereits 1960 Malatesta und Lotti¹⁵⁵ beschrieben.

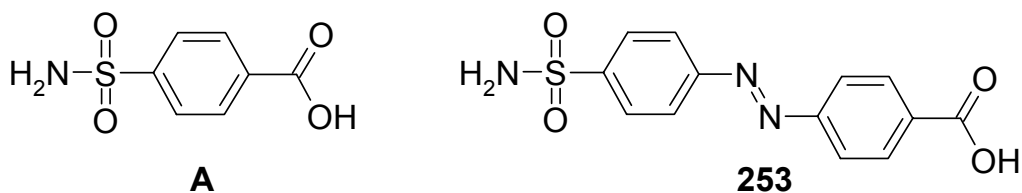


Abbildung 67: Vergleich des aromatischen Kenner Linker modifiziert nach Ellman **A** und der Azoverbindung **253**.

Sowohl eine Sulfamoylfunktion als auch eine Carboxylgruppe sind in Verbindung **A** enthalten und eine formale Insertion eines Phenylazostrukturelementes in die Schwefel-Aryl-Bindung führt zu einem roten Azopigment **253**. Zur Herstellung der Azoverbindung gingen Malatesta et al. von 4-Nitrosobenzoessäure (**252**) aus, die durch Umsetzung mit Sulfanilamid in Eisessig unter Erhitzen zum Rückfluss nach zwölf Stunden schließlich zu einer roten Suspension führte. Diese Syntheseführung verläuft in hohen Ausbeuten (93%) und wurde zur Herstellung des Linkers übernommen. Zur Darstellung der benötigten 4-Nitrosobenzoessäure wurden zwei mögliche Ansätze verfolgt. Zum einen die Oxidation mit Natriumwolframat und Wasserstoffperoxid in einem Zweiphasensystem aus Ether und Wasser¹⁵⁶, wobei in der organischen Phase die entstehende 4-Nitrosobenzoessäure abgefangen werden sollte, um eine Weiteroxidation zum 4-Nitro-Analogon zu unterbinden.

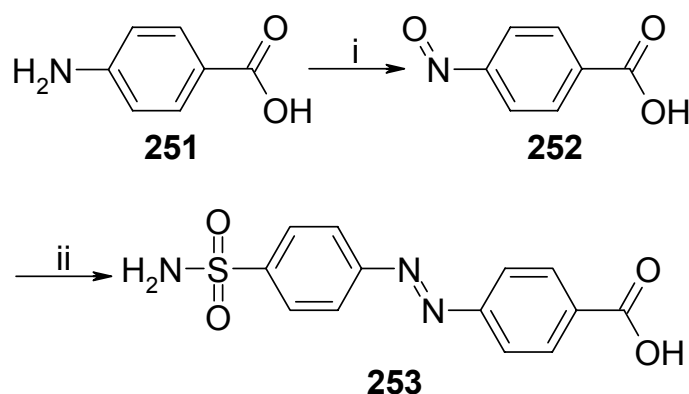


Abbildung 68: Syntheschema zur Darstellung des benötigten Azopigments (i: H_2O_2 , Na_2WO_4 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, H_3PO_4 , 35-40 °C, Zweiphasensystem; ii: Eisessig, 110-120 °C, 4 h).

Zum anderen aber auch eine Oxidation mit Kaliumperoxomonosulfat¹⁵⁷ („Oxone“), um eine preiswerte Alternativsynthese zur Verfügung zu stellen, die eine Herstellung des Linkers in größerem Maßstab zuließ. Obwohl die 4-Nitrosobenzoessäure als Intermediat nicht weiter aufgereinigt werden musste, da das Endprodukt sich leicht als Natriumsalz auskristallisieren ließ, führten die Versuche mit Kaliumperoxomonosulfat bislang zu undefinierten Produktgemischen, aus denen sich nur in geringen Ausbeuten das gewünschte Produkt isolieren ließ. Eine mögliche Erklärung können hier möglicherweise auftretende Polymerisationen sein, die in der Literatur auch beschrieben sind.¹⁵⁸ Dieser alternative synthetische Zugang bedarf



demnach weiterer Optimierungsschritte. Nach erfolgreicher Herstellung der gewünschten 4-(4-Sulfamoylphenylazo)benzoesäure konnte nun in einem ersten Schritt untersucht werden, ob die farbigen Eigenschaften des Azopigments auch nach Kupplung an die Festphase erhalten bleiben. Dazu wurde in einem ersten Versuch die Azoverbindung **253** unter Standardbedingungen an aminomethyliertes Harz gebunden (**254**). Nach 48 Stunden Reaktionszeit wurde das Harz gewaschen und getrocknet und zeigte wie erwartet eine intensive rote Färbung. Mögliche Farbänderungen durch die Gegenwart von Säuren oder Basen, ein Umstand der auf Grund der Ähnlichkeit des Azopigments zu vielfach verwendeten Säure-Base-Indikatoren wie Methylorange oder Methylrot durchaus möglich gewesen wäre, stellten zu Beginn der weiteren Arbeiten ein mögliches Anwendungsrisiko dar. Schließlich setzen die Eigenschaften des Sicherheitsankers nach Kenner die Anwesenheit von Basen zur Deprotonierung des *N*-Acyl-*N*-sulfamoyl-Strukturelementes voraus. Eine Behandlung dieses Harzes sowohl mit 2%-iger TFA-Lösung in THF, als auch mit 2%-iger Diisopropylethylamin-Lösung in THF hatten aber keinerlei ungewollte Farbänderungen zur Folge. Ein Umstand, der wahrscheinlich auf die fehlenden „*push-pull*“-Effekte der in den verwendeten Azoindikatoren vorhandenen paraständigen Dimethylaminogruppe zurückzuführen ist. Ziel einer Verwendung des „farbigen“ Kenner-Linkers sollte die nicht-destruktive, schnelle optische Einschätzung des vorliegenden Beladungsgrades und eine Kontrolle der Unversehrtheit des Linkers am Polymer sein. Um eine mögliche Korrelation der Farbtintensität mit dem Beladungszustand eines Polymers zu prüfen, wurden in einem weiteren Schritt mehrere Chargen mit ungenügendem Beladungsgrad präpariert. Eine selektive und exakte Bestimmung der vorliegenden Beladungsgrade wurde nun durch elementaranalytische Bestimmung des Schwefels durchgeführt und es zeigte sich sehr deutlich, dass die Farbtintensität des Polymers von weiß, über orange hin zu einem tiefen Rot mit einem steigenden Beladungsgrad einhergeht. So konnte eine Konzentrationsreihe von 0,0 mmol/g bis hin zu 0,93 mmol/g erstellt werden, die im Folgenden als Referenz für weitere hergestellte Testchargen verwendet wurde.



Vergleichsreihe verschiedener Beladungsgrade

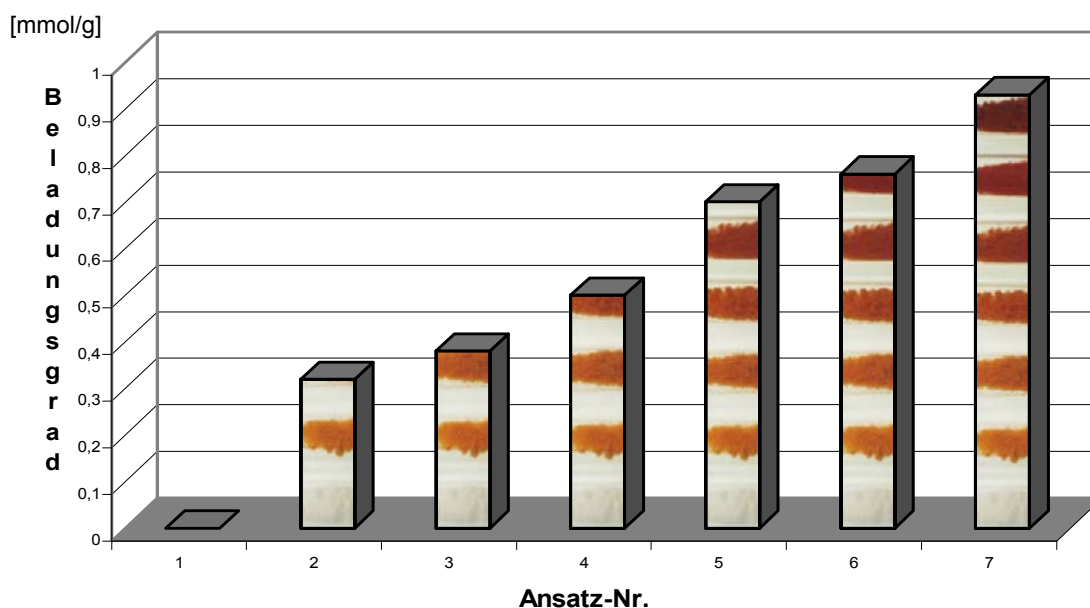


Abbildung 69: Hergestellte Vergleichsreihe mit verschiedenen Beladungsgraden in [mmol/g] (ansteigend von links nach rechts; von 0,0 mmol/g bis 0,93 mmol/g) {farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.

Um die Genauigkeit dieser rein visuellen Einschätzung der Harzgüte beurteilen zu können, erfolgte nach der Präparation einer weiteren Charge zuerst die Abschätzung des Beladungsgrades durch Farbvergleich mit der Konzentrationsreihe und im Anschluss die exakte elementaranalytische Bestimmung des Schwefelgehaltes. Es zeigte sich, dass die Vorhersage von 0,74 mmol/g dem später bestimmten Wert von 0,71 mmol/g schon sehr nah kam, eine rein visuelle Kontrolle der Harzgüte war somit möglich und ausreichend. In einem weiteren Schritt galt es nun die Funktionalität des Linkers, also seine Fähigkeiten Carbonsäuren zu binden und nach Aktivierung auf Amine zu übertragen, zu untersuchen. Daher wurde eine ausreichende Menge aminomethyliertes Polystyrol mit dem Linker beladen, in mehrere Portionen aufgeteilt und mit verschiedenen Carbonsäuren gekuppelt. Zur Beladung des Linkers **254** wurden die Carbonsäuren mit DIC zu den entsprechenden Anhydriden aktiviert und anschließend DMAP in Gegenwart von Hünigs Base als Acylierungskatalysator hinzugefügt, um die nötigen Reaktionszeiten zu verkürzen und eine nahezu vollständige Acylierung der Sulfamoylfunktion des Linkers zu gewährleisten.

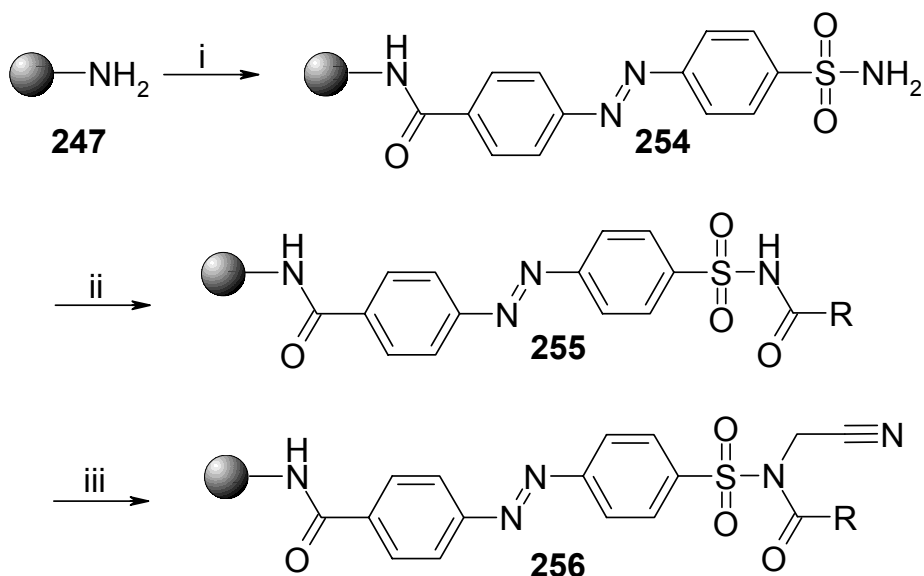


Abbildung 70: Darstellung des polymergebundenen Acylierungsreagenzes ausgehend von aminomethyliertem Polystyren (i: HOBt, DIPEA, DIC, ii: DMAP, DIPEA, DIC; iii: Bromoacetonitril, NMP).

Anschließende Alkylierung des *N*-Acylsulfonamids mit Bromoacetonitril führt zu dem aktivierten *N*-Acyl-*N*-Alkyl-Intermediat **256**, welches nun den Acylrest auf ein Nukleophil wie zum Beispiel eine primäre Aminofunktion übertragen kann. Zur exemplarischen Untersuchung der Acyltransferfähigkeiten des Linkers wurde das von Lerner et al.^{101,102} beschriebene (2*R*,3*S*,4*R*, 5*R*)-2-[(*E*)-3-Aminoprop-1-enyl]-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol (**IV**), also formal ein 5'-Desoxy-5'propenylamin-derivat des Adenosins, als nukleophile Komponente eingesetzt und mit zehn unterschiedlich substituierten und unter Standardbedingungen aktivierten Harzen zu den entsprechenden Amiden umgesetzt.

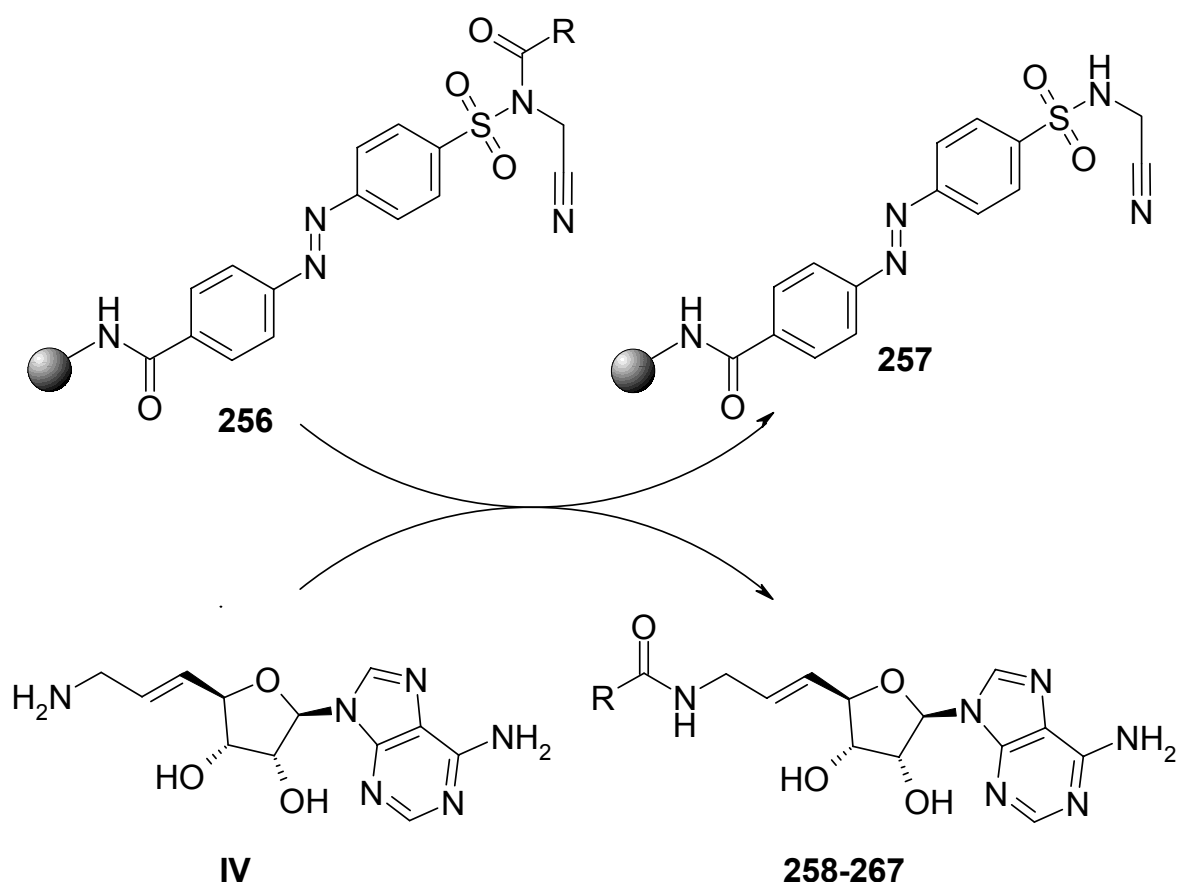


Abbildung 71: Übertragung eines Acylrestes auf das Zieltemplat **IV** mit Hilfe der farbigen Azo-Variante des Kenner-Linkers.

Die dabei erhaltenen Amide wurden routinemäßig grob per MPLC gereinigt und anschließend durch ESI-MS, ^1H -NMR und HPLC weiter untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Zielverbindungen in ihrer Gesamtheit den allgemein anerkannten 80/80-Standard erfüllten und in ihren relativen Reinheiten in der Mehrzahl zwischen 90 und 100 Prozent lagen. Die beiden schlechtesten Verbindungen, die den Standard nur knapp verfehlten (**259** mit 79,1% bei 250 nm und 68,2% bei 220 nm und **266** mit 74,2% bei 250 nm und 78,5% bei 220nm) waren schon durch vorhergehende Arbeiten mit dem Kenner Linker modifiziert nach Ellman (**B**) als schwierig zu übertragende Reste bekannt. Weitere Optimierungsschritte wie andere Aktivierungsbedingungen oder forcierte Abspaltungsbedingungen werden dieses Problem aber mit großer Wahrscheinlichkeit beheben.



	R	HPLC [%] (220 nm)	HPLC [%] (250 nm)	ESI-MS (ber.)	ESI-MS (gef.)
258		98,9	93,6	375,1803	375,1781
259		68,2	79,1	433,144	433,1436
260		97,9	99,8	450,1913	450,189
261		93,9	96,8	439,2102	439,2094
262		99,2	99,8	485,213	485,2146
263		92,1	91,8	479,099	479,1001
264		92,5	91,8	545,1102	545,1083
265		97,2	92,9	433,146	433,1436
266		78,5	74,2	399,1784*	399,1757*
267		97,7	94,4	401,1961	401,1937

* Bestimmte Molekülmasse entspricht in diesem Falle nicht $[M+H]^+$ sondern $[M+Na]^+$

Abbildung 72: Übersicht über die mit dem Azo-Derivat des Kenner-Linkers hergestellten Amide.



Der Linker ist somit in seiner Funktionalität mit den bereits bekannten Variationen des Kenner-Linkers vergleichbar, die zusätzliche Phenylazofunktionalität beeinflusst weder die Aktivierbarkeit noch den Acylrest-Transfer auf ein entsprechendes Nukleophil. Somit bietet die Azovariante des Kenner-Linkers die Möglichkeit, zu Beginn einer Synthesesequenz den Kardinalschritt der Linkerkupplung visuell zu verfolgen und die Unversehrtheit des Linkers über die gesamte Synthese hinweg, bis hin zur letztendlichen Abspaltung des betreffenden Restes zu gewährleisten. Dabei sind weder Probennahmen, noch Testabspaltungen oder umfangreiche Gerätehardware nötig. Das Konzept der Kombination visueller Indikation mit Linkern aus der polymergestützten Synthese stellt speziell in Hinblick auf semi- und vollautomatisierte Syntheseprozesse ein hilfreiches und vor allem schnelles Kontrollinstrument dar.

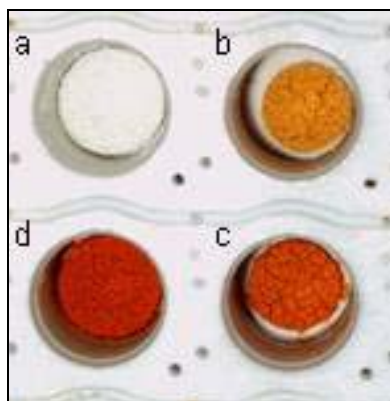


Abbildung 73: Ausschnitt aus einem ARES®-Block des ACT Vanguard®-Synthesizers (a: aminomethyliertes Polystyren; b-d: Azolinkerbeladenes Polystyren unterschiedlicher Beladungs-Güte) {farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.

Wie zu Beginn dieses Kapitels bereits erwähnt, stellen neue Polymermaterialien auch völlig neue Anforderungen an bestimmte Linkerklassen. Speziell die von Rademan und Barth¹⁵³ entwickelten PEI-Harze repräsentieren ein vielversprechendes Material zur Verwendung als Polymerrückgrat in der polymergestützten Synthese. Neben der einfachen und preiswerten Herstellung durch Reaktion von Terephthalaldehyd und Polyethylenimin und anschließender Reduktion der Iminogruppen, zeichnen sich diese Polymere durch herausragende Quellungseigenschaften und einen vergleichsweise hohen Beladungsgrad aus (> 15 mmol/g).

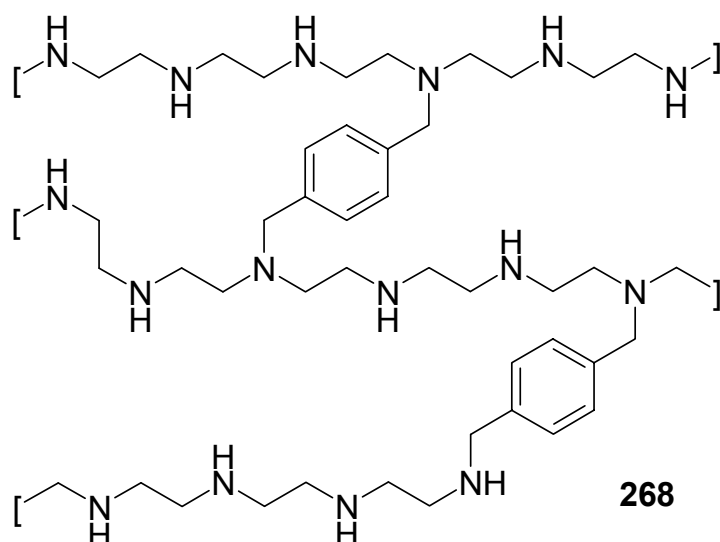


Abbildung 74: Prinzipieller Aufbau von PEI-Harzen.

Im Hinblick auf die Parallelsynthese in semi- oder vollautomatischen Syntheserobotern bieten die PEI-Harze eine mögliche Lösung, Auflösungserscheinungen von Dichtungsmaterialien und Leitungen und die damit verbundenen unnötigen Produktverunreinigungen zu minimieren. Standardsolventien in der Festphasensynthese wie THF und Dichlormethan, die durch ihre aggressiven Lösungseigenschaften nahezu jedes zu Dichtungszwecken verwendbare Polymer lösen, bzw. zumindest anlösen (so zum Beispiel Santoprene[®], Silikone etc.), zeichnen sich durch exzellente Quellungseigenschaften aus, eine Grundvoraussetzung für schnelle und quantitative Reaktionen an der Festphase. PEI-Harze quellen jedoch besonders gut in polaren Solventien wie Wasser und Methanol. Eine Übertragung der Synthese von Polystyrol-Harzen auf PEI-Harze könnte so eine deutliche Erleichterung in der Syntheseführung erbringen und zeitgleich die Gesamtkosten pro Testverbindung dramatisch reduzieren.

Eine direkte und erschöpfende Beladung dieses Polymers mit einem Linker und die damit theoretisch zu erreichende sehr hohe Beladung des Linkers birgt die Gefahr unvollständiger Folgereaktionen und damit eine große Anzahl an Nebenprodukten in sich, da die hohe Dichte an Linkermolekülen in der Regel zu elektrostatischen Behinderungen führt. Diese Limitierung der Beladung beschrieben Kenner et al. bereits 1971¹. Zudem verschlechtern hohe Linkerdichten in der Regel dramatisch die Quelleigenschaften der entsprechenden Polymere, so dass Reaktionszeiten extrem verlängert werden oder Reaktionen gänzlich verhindert werden. Aus diesem Grund konnte das vorliegende Polymer nicht direkt mit dem Linkermolekül versehen werden, sondern musste vorab in seiner Anzahl an freien primären und sekundären Aminofunktionen begrenzt werden. Um dies zu ermöglichen, wurde in einem ersten Schritt ein Unterschuss an *N*-Fmoc-Aminohexansäure an des PEI-Harz gekuppelt (**269 A**). Durch anschließende photometrische Vermessung des vorhandenen Fmoc-Anteils ließ sich der Spacer-Anteil am Polymer sehr einfach kontrollieren. In einem weiteren Schritt wurden nun alle noch verbliebenen freien primären und sekundären



Aminofunktion mit Acetanhydrid gekappt (**269 B**). Die Fmoc-Gruppen wurden abgespalten (**269 C**) und die dadurch entstandenen freien Aminogruppen der Aminohexansäure konnten nunmehr mit dem Linkermolekül beladen werden (**269 D**). In einem ersten Versuch konnte so ein Beladungsgrad von 1,57 mmol/g erhalten werden.

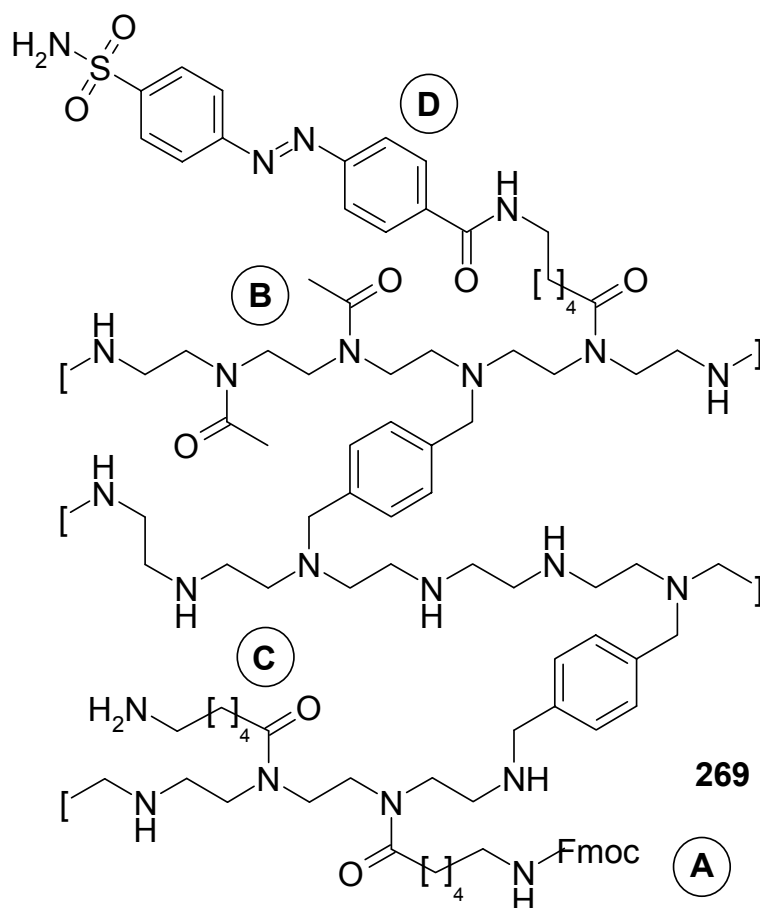


Abbildung 75: Schematische Darstellung der Beladung des PEI-Harzes mit der Azovariante des Kenner Linkers.

Erste Quellversuche mit der erhaltenen Charge zeigten allerdings sehr schnell, dass die vormals so herausragenden Eigenschaften des PEI-Polymers nahezu vollständig verloren gegangen waren. Lediglich schwerflüchtige Lösungsmittel wie DMF, DMSO und NMP führten zu einem deutlichen Aufquellen des Polymers. Dies mag auf einen immer noch zu hohen Beladungsgrad oder auf eine ungünstige Wahl des Spacerfragments zurückzuführen sein. Ungeachtet des hinderlichen Quellverhaltens konnte das Harz mit einer einfachen Carbonsäure beladen und aktiviert werden. Eine erste Abspaltung mit dem Amin-Templat **III** in NMP führte letztendlich zu dem erwarteten Produkt **270**, allerdings blieben hier Ausbeute (37%) und Reinheit (78%) weit hinter den Erwartungen zurück.

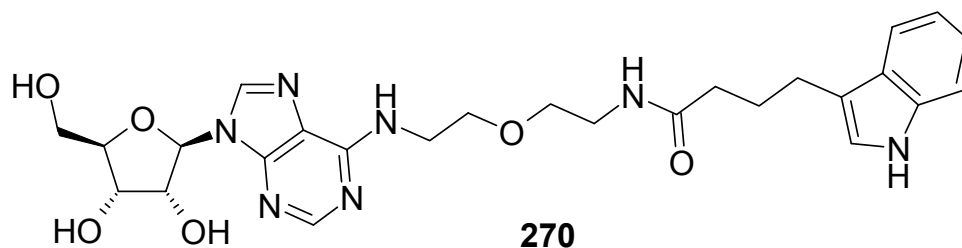


Abbildung 76: Erste erfolgreiche Acylierung mit dem beladenen PEI-Polymer (**269 D** und 3-Indolbuttersäure).

Daher wurde in einem nächsten Schritt einerseits der Aminohexansäure-Spacer durch Glycin ersetzt, formal also um vier Kohlenstoffatome verkürzt, andererseits wurde der Beladungsgrad auf 1,27 mmol/g erniedrigt. Erste Quellungsversuche zeigten, dass der Ersatz des Hexansäurespacers durch einen Glycinspacer sich zwar positiv auf das Quellungsverhalten des Polymers auswirkt (siehe Abbildung 77), allerdings zeigen beide Polymere nach wie vor nur marginale Quellung in Standardsolventien wie Dichlormethan und Methanol.

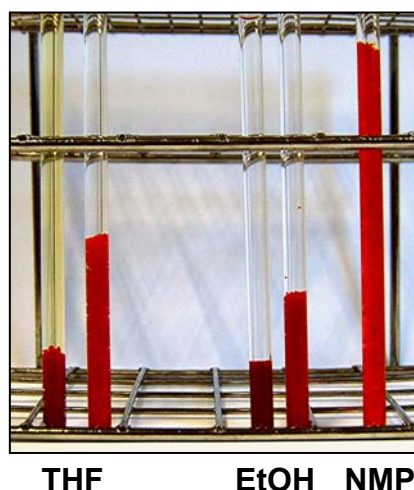


Abbildung 77: Vergleich des Quellvermögens der verwendeten PEI-Harze mit Hexansäurespacer (jeweils links) und Glycinspacer (jeweils rechts)(ganz rechts zum Vergleich die beste Quellung des Glycinspacers in NMP) {farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.

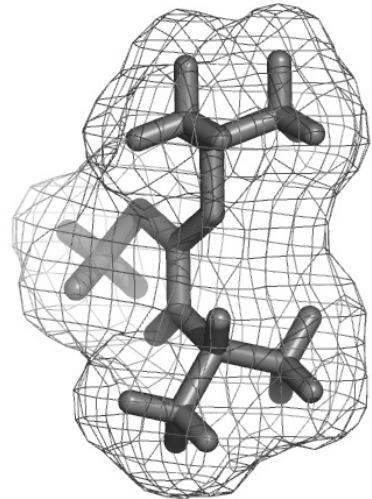
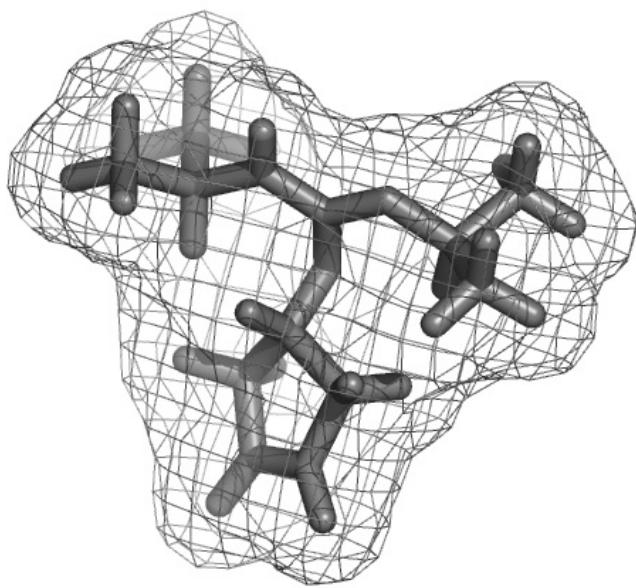
3.1.4 Zusammenfassung und Ausblick

Der Bedarf an einfachen und effektiven Methoden zur Reaktionskontrolle von festphasengestützten Reaktionen erfordert ein immer größeres Spektrum an durchführbaren Indikationsmöglichkeiten. Die hier vorgeschlagene Strategie der Kombination von fargebendem Prinzip mit der Schlüsselkomponente einer jeden an die Festphase geknüpften Synthese, dem Linkermolekül, eröffnet ein völlig neues Spektrum an visuellen Kontrollmöglichkeiten. Neben der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten direkten Linkerkontrolle, sind auch Reaktionen denkbar, bei denen das Linkermolekül parallel zu der angeknüpften Zielstruktur chemisch verändert wird

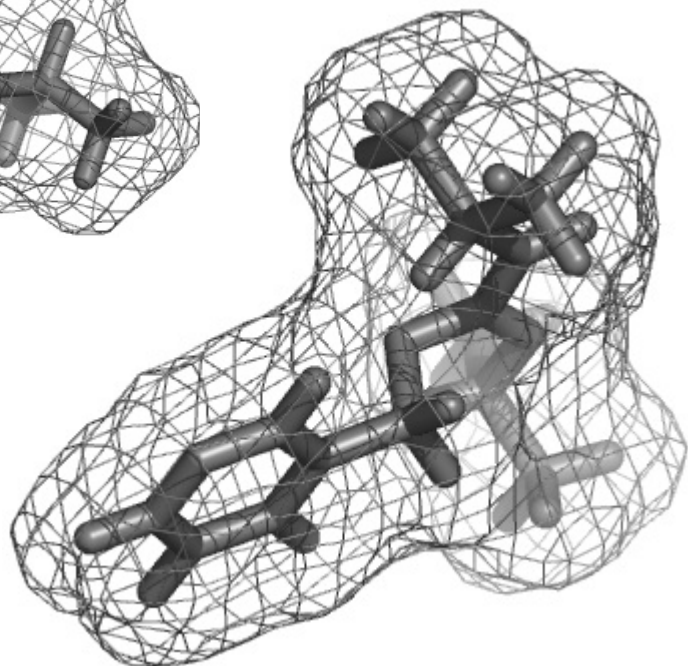
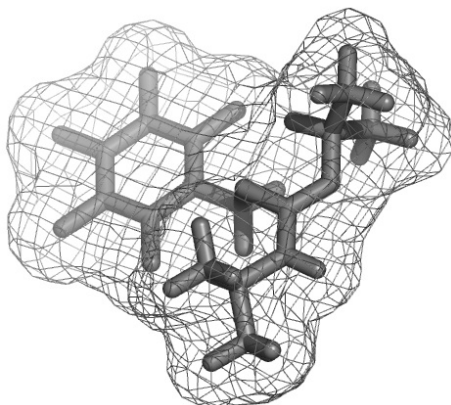
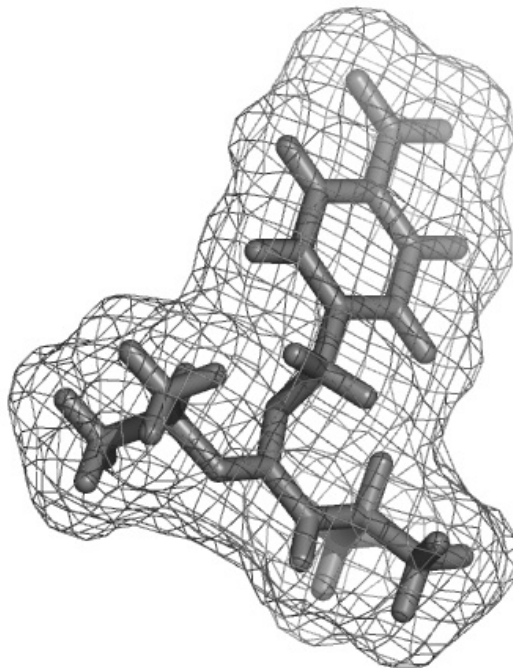


und es so zu einer Farbänderung kommt. Erste Versuche in diese Richtung wurden bereits durch die Reduktion von Nitroverbindungen unternommen, wobei das rote Azoelement seine intensive rote Farbe verliert und eine schwache Gelbfärbung annimmt. Nachfolgende Abspaltungen zeigten jedoch, dass das Harz nach wie vor Acylreste auf Aminofunktionen übertragen kann. Dies führt zu der Annahme, dass das Azo-Element unter den gewählten Bedingungen zwar zum entsprechend substituierten Hydrazin reduziert wird, die Funktionalität des Linkers dadurch aber nicht unterbunden wird. Diese Eigenschaft ermöglicht nun bei Gebrauch des Azoderivates des Kenner-Linkers auch den Einsatz von bereits bekannten Farbstoffen, die in Lösung ablaufen, da die eventuell störende Eigenfarbe des Polymers unter Erhalt der funktionsfähigen Linker-Zielstruktur-Konstruktion entfernt werden kann.

Der Einsatz der PEI-Harze bedarf sicherlich auch noch weiterer Optimierungen, insbesondere hinsichtlich der Quelleigenschaften in polaren Solventien. So ist der Einsatz von Polyethylenglycol-Spacern, in Analogie zu den weit verbreiteten Tenta-Gel®-Polymeren, sinnvoll oder Variationen im Vernetzungsgrad des Polymers anzustreben. In Zukunft bietet sich zusätzlich die Übertragung der Farbigkeit auf andere populäre Linker wie zum Beispiel Merrifield-, Wang- oder Rink-Linker an, um ein breiteres Spektrum an Syntheseoptionen zu eröffnen. Dabei muss nicht zwangsläufig auf die Azo-Gruppe als farbgebendes Strukturelement zurückgegriffen werden. Strukturelemente wie substituierte Triphenylmethane, Fluorene oder Xantheme sind in der Literatur für ihre Eigenfarbe bekannt. Der Reiz der Azogruppe liegt allerdings in der relativ geringen Größe, so dass die Linkerstruktur kaum einen Einfluss auf den möglichen Beladungsgrad hat.



4. Eine neue Aktivierungsmethode für den Kenner-Linker





4.1 Aktivierung des *N*-Acylsulfonamids des Kenner Linkers mit *O*-Alkylisoharnstoffen

4.1.1 Einleitung

Das Prinzip des 1971 von Kenner et al.¹ entwickelten Sicherheitsankers vereint die Vorteile einer chemisch verhältnismäßig stabilen Bindung mit der Möglichkeit, nach Aktivierung des Linkers die Zielstruktur kontrolliert und unter milden Bedingungen von der Festphase zu lösen und in der Regel auf ein Nukleophil zu übertragen.

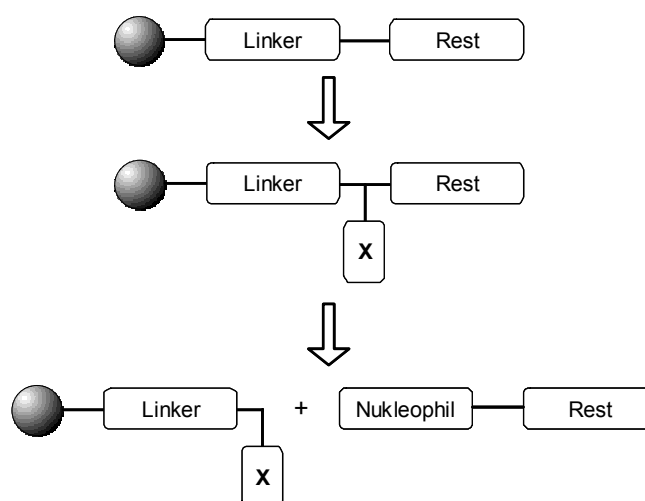


Abbildung 78: Schematische Darstellung des zur Abspaltung benötigten Aktivierungsschrittes (X = je nach Aktivierungsmethode).

Das von Kenner in der Festphasensynthese erstmals eingesetzte *N*-Acylsulfonamid war aufgrund seiner aciden Eigenschaften in basischem Milieu stabil gegenüber Nukleophilen und erst durch Alkylierung konnte der entsprechende Acylrest auf Nukleophile übertragen werden (siehe Kapitel 1). Die in der Literatur beschriebenen Alkylierungsmethoden basieren auf Diazomethan¹ oder daraus abgeleitetem Trimethylsilyldiazomethan⁶², Halogenacetonitrilen wie Iod- und Bromacetonitril¹⁰, Halogenalkanen wie Methyljodid⁷¹, Pentafluorbenzylalkohol unter Mitsunobu-Bedingungen⁵⁰ und Pd(0)-katalysierter Allylierung¹⁵⁹. Neben unterschiedlichen Reaktivitäten der aktivierten Polymere zeichnet die meisten bis dato verwendeten Aktivierungsreagenzien eine hohe Toxizität und chemische Aggressivität, bzw. ein verhältnismäßig aufwändiger präparativer Zugang aus. Aus Sicht der Parallelsynthese ist aber ein im Idealfall flüssiges (erleichterte Dispensierbarkeit), preiswertes und ungefährliches Reagenz wünschenswert, dass keine besonderen präparativen Ansprüche hinsichtlich Vorbereitung und Synthese stellt.

O-Alkylisoharnstoffe sind schon länger für ihre Fähigkeit bekannt, acide Strukturen wie zum Beispiel Carbonsäuren¹⁶⁰⁻¹⁶⁵ und Sulfinsäuren¹⁶⁶ zu alkylieren. Dabei zeichnen sie sich durch ihre milde Reaktivität und die vergleichsweise geringe Toxizität aus. Nachteilig beim Einsatz von O-Alkylisoharnstoffen in Alkylierungsreaktionen ist die Tatsache, dass bei erfolgreicher Reaktion die entsprechenden Harnstoffderivate als Nebenprodukte auftreten, die bekanntermaßen aufwändig und langwierig entfernt werden müssen. Ein Umstand der einem breiten Einsatz dieser Klasse von Alkylierungsmitteln bisher als Hemmschuh entgegenstand. 2002 allerdings konnten Crosignani et al.¹⁶⁷ den betreffenden Isoharnstoff an der Festphase fixieren und somit fiel der unerwünschte Harnstoff nicht in Lösung an, sondern verblieb an dem polymeren Träger und konnte leicht und vollständig durch Filtration entfernt werden (Abbildung 79).

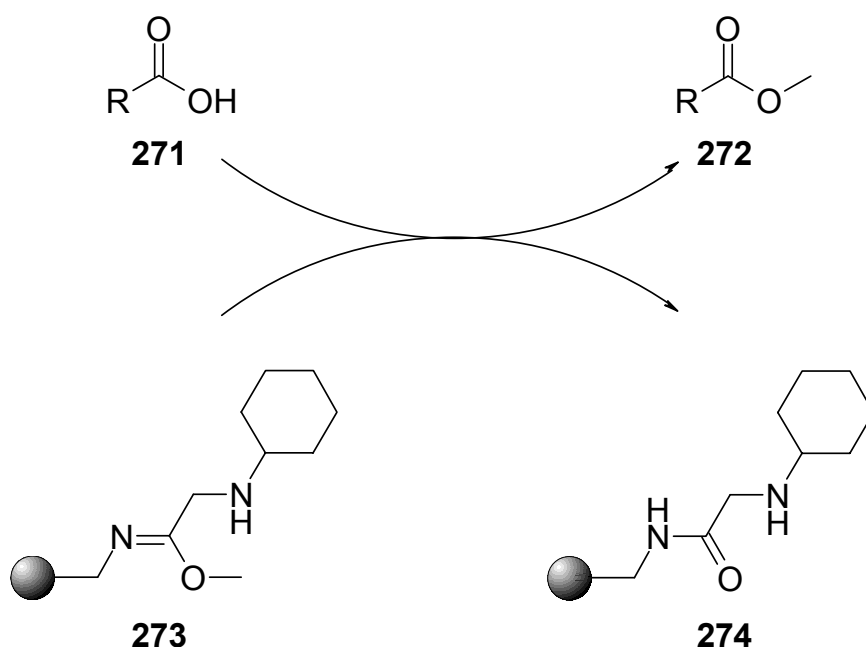


Abbildung 79: Polymer gebundener O-Methyl-isoharnstoff zur Veresterung von Carbonsäuren nach Crosignani et al.

Das zentrale Element des Kenner Safety-Catch Linkers ist die *N*-Acylsulfonamid Struktur, die für die einerseits feste Verankerung des Acylrests, andererseits aber auch für die gute Alkylierbarkeit, respektive Aktivierung verantwortlich ist. Der Imidfunktionalität wird ein rechnerischer¹⁶⁸ pKs-Wert von 2-6 zugeschrieben. Ein Umstand der auf die beiden benachbarten stark elektronenziehenden Substituenten zurückzuführen ist. Vergleichbar der in Abbildung 79 dargestellten Veresterung einer Carbonsäure, also formal der Alkylierung der Carbonsäure, sollte auch die *N*-Acylsulfonamidstruktur des Kenner-Linkers durch O-Alkylisoharnstoffe zu den entsprechenden *N*-Acyl-*N*-alkyl-sulfonamiden alkylierbar, bzw. aktivierbar sein. Diese potentielle Aktivierungsmethode hätte die Vorteile einer geringen Toxizität und preiswerten Herstellung des Aktivierungsreagenzes. Zusätzlich würde sich die Möglichkeit der Feineinstellung von Aktivierungsbedingungen bieten, da das



mögliche Spektrum an präparativ zugänglichen O-Alkylisoharnstoffen nahezu unbegrenzt ist, geht man hier von Alkoholen und Carbodiimiden aus.

4.1.2 Synthese von O-Alkylisoharnstoffen

Die benötigten O-Alkylisoharnstoffe sind in der Literatur schon seit langem bekannt und lassen sich sehr einfach durch Addition von Alkoholen an Carbodiimide darstellen¹⁶⁹. Dabei hat sich die Gegenwart von katalytischen Mengen Kupfer-(I)-chlorid oder Kupfer-(II)-chlorid als Lewis-Säure bewährt¹⁷⁰, die Umsetzungen erfolgen so in der Regel quantitativ und innerhalb von 24 Stunden. Die Addition findet in den meisten Fällen bereits bei Raumtemperatur statt und nach anschließender Filtration über neutrales Aluminiumoxid lassen sich die entsprechenden Isoharnstoffe in hohen Ausbeuten und Reinheiten gewinnen (in der Regel > 80%).

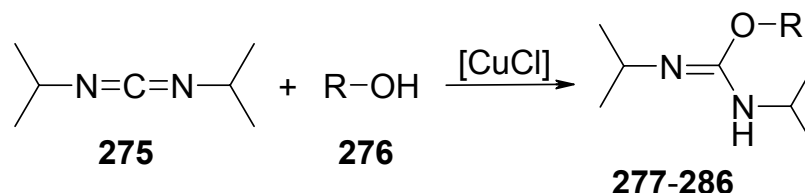
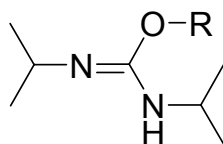


Abbildung 80: Synthese von O-Alkylisoharnstoffen ausgehend von *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid und einem entsprechenden Alkohol.

Um einen Eindruck über das Aktivierungsverhalten von O-Alkylisoharnstoffen in Bezug auf den Kenner Linker zu bekommen, wurden zehn Derivate hergestellt. Dabei wurde lediglich die Alkoholkomponente variiert und vorzugsweise mit elektronenziehenden Substituenten versehen, um in Analogie zu den bereits bekannten Aktivierungsreagenzien wie Bromacetonitril, Pentafluorbenzylalkohol und Allylbromid die spätere Abspaltung des Acylrests durch ein Nukleophil zu erleichtern. *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid bietet gegenüber anderen Carbodiimiden wie *N,N'*-Diisocyclohexylcarbodiimid den Vorteil, dass es einerseits eine Flüssigkeit ist und damit keine weiteren Solventien für die Synthese nötig sind (Ausnahme ist hier 4-Nitrobenzylalkohol, der auf Grund schlechter Löslichkeit des Produkts den Zusatz von THF erforderte) und andererseits besitzt der resultierende *N,N'*-Diisopropylharnstoff sehr gute Lösungseigenschaften (im Gegensatz zu *N,N'*-Dicyclohexylisoharnstoff). Dieser lässt sich nahezu quantitativ mit Lösungsmitteln wie DMF oder DMSO in wenigen Waschschritten vom Polymer trennen.



R =

277	278	279	280	281
88%	82%	93%	87%	85%

282	283	284	285	286
82%	93%	70%	87%	84%

Abbildung 81: Strukturen und Ausbeuten in [%] der verwendeten O-Alkylisoharnstoffe.

Naheliegender ist in diesem Zusammenhang natürlich auch die Synthese des entsprechenden Glykolonitrilderivats. Dieses würde in Analogie zur Aktivierung mit Bromacetonitril (BrAcCN) zum cyanomethylierten *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamid führen und sollte dann auch ein vergleichbares Verhalten im Abspaltungsschritt zeigen. Dazu benötigtes Glykolonitril war verhältnismäßig einfach durch Reaktion von Formaldehyd mit Kaliumcyanid zugänglich¹⁷¹. Eine anschließende Vakuumdestillation erlaubte die schnelle und saubere Gewinnung, wobei hier die in der Literatur bereits beschriebenen schlechten Ausbeuten zu beobachten waren (< 20%). Die weitere Umsetzung mit DIC in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid oder Kupfer(II)-chlorid führte jedoch zu unüberschaubaren Produktgemischen, die auch durch milde Destillationsbedingungen keine weitere Auftrennung erlaubten.

4.1.3 Alkylierbarkeit des Kenner-Linkers mit O-Alkylisoharnstoffen

Zentrale Voraussetzung zum Einsatz von O-Alkylisoharnstoffen als potentielle Aktivierungsreagenzien ist die Fähigkeit dieser Strukturen, die *N*-Acylsulfonamidfunktionalität weitgehend quantitativ zu alkylieren. Zum Nachweis dieser Alkylierung wurde in einem ersten Schritt exemplarisch 3-Indolbuttersäure auf

dem Kenner-Linker unter Standardbedingungen immobilisiert. Die im Anschluss daran erfolgte Umsetzung, bzw. Alkylierung mit *N,N'*-Diisopropyl-O-2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl-isoharnstoff konnte durch anschließende ^{19}F -NMR-Untersuchungen nachgewiesen werden.

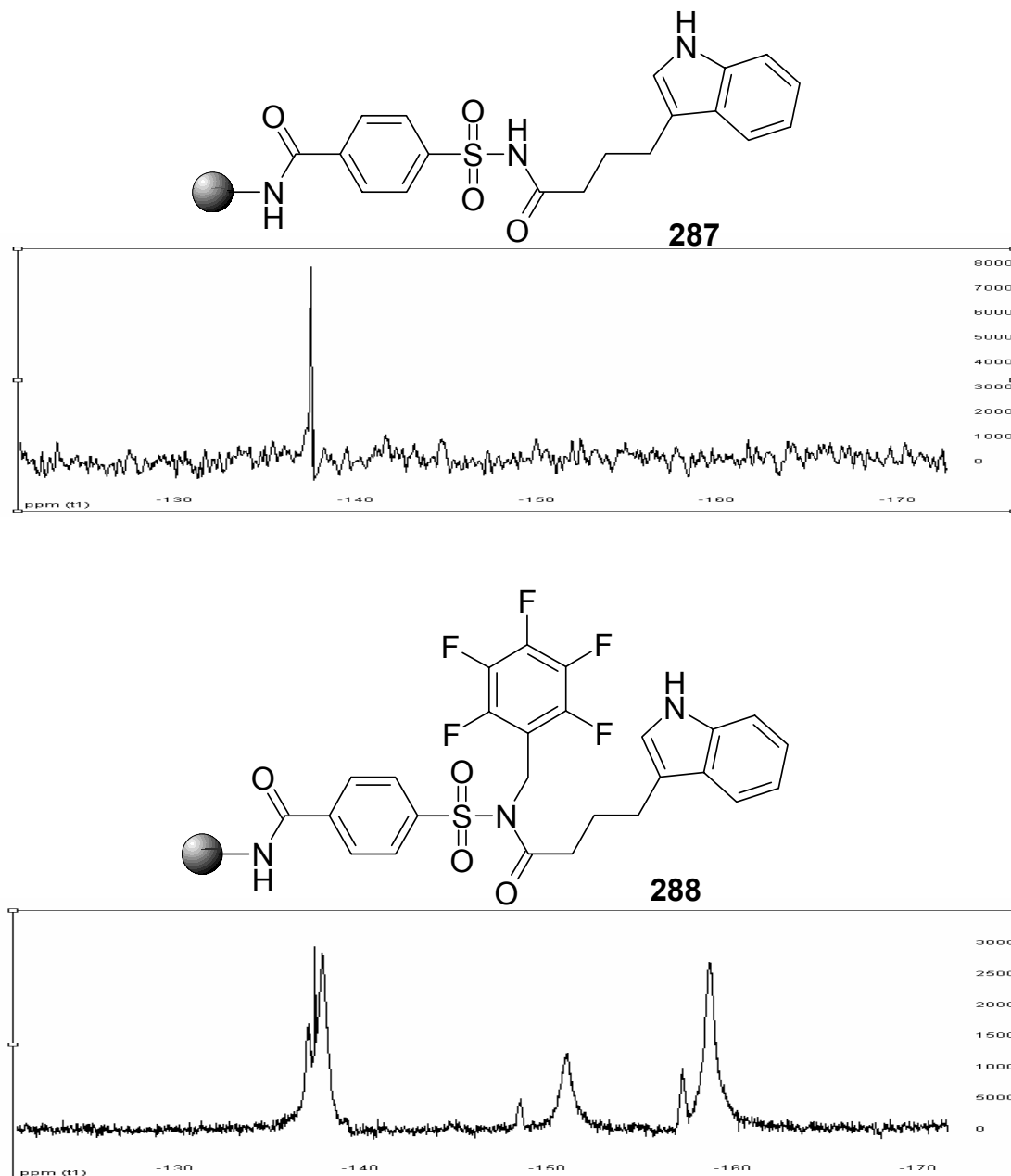


Abbildung 82: ^{19}F -NMR-Reaktionskontrolle einer Aktivierung am Kenner-Linker (oben: Vor der Aktivierung sind keine Signale detektierbar; unten: Der Pentafluorbenzylsubstituent lässt sich eindeutig im Spektrum identifizieren).



4.1.4 Vergleich der Aktivierungseigenschaften verschiedener O-Alkylisoharnstoffe am modifizierten Kenner Linker

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten O-Alkylisoharnstoffe wurden sukzessive sowohl untereinander, als auch mit den etablierten Aktivierungsreagenzien in ihren Aktivierungseigenschaften am Kenner Linker verglichen. Dabei wurde immer die gleiche Abspaltungsreaktion durchgeführt, der Verlauf der Reaktion konnte per HPLC verfolgt werden.

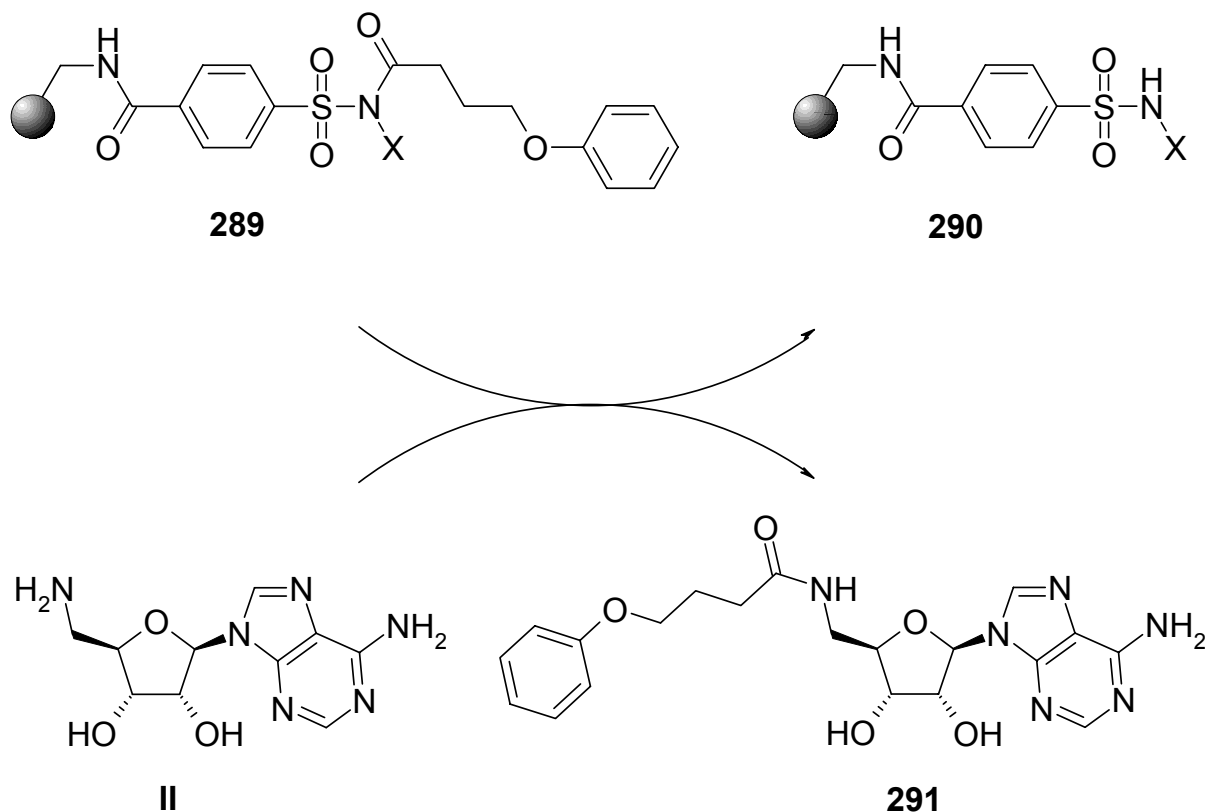


Abbildung 83: Zum Vergleich der einzelnen Aktivierungsmethoden zu Grunde gelegte Reaktion (X = durch jeweilige Aktivierungsmethode eingeführter Alkylrest).

Interessanterweise zeigten weder das 2,2,2-Trifluorethyl- (**281**), noch das Phenyl-derivat (**284**) auswertbare Umsetzungen. Für das Phenylderivat mag die Erklärung hier in sterischen Hinderungen liegen, die fehlende Umsetzung des Trifluormethylderivates ist allerdings unerwartet. Sollte eine Alkylierung des *N*-Acylsulfonamids wirklich stattfinden, so ist die Reaktivität dieses Derivats gegenüber Nukleophilen durchaus vergleichbar einer Aktivierung mit dem etablierten Bromacetonitril. Schließlich zeigen beide Substituenten einen Elektronenzug bezüglich des α -Kohlenstoffatoms. Unter den Standardaktivierungsmethoden lässt sich beim Einsatz von Bromacetonitril erwartungsgemäß eine nahezu quantitative Umsetzung innerhalb weniger Minuten beobachten. Trimethylsilyldiazomethan (TMSDA) hingegen erfordert bedeutend längere Reaktionszeiten, eine quantitative Acylierung des Amins **II** konnte hier erst nach 48 Stunden erreicht werden. Eine

mögliche Alkylierung mit Methyljodid (MI) ist in der Literatur nur beim Einsatz des inversen Kenner-Linkers beschrieben⁷¹, die hier durchgeführten Untersuchungen zeigen allerdings, dass auch der herkömmliche Kenner-Linker durch Methyljodid aktivierbar ist. Die in diesem Fall erreichbaren Umsetzungsgeschwindigkeiten sind jedoch noch langsamer, so dass der Einsatz von Methyljodid keine praktikable Alternative zu den bereits etablierten Aktivierungsmethoden darstellt.

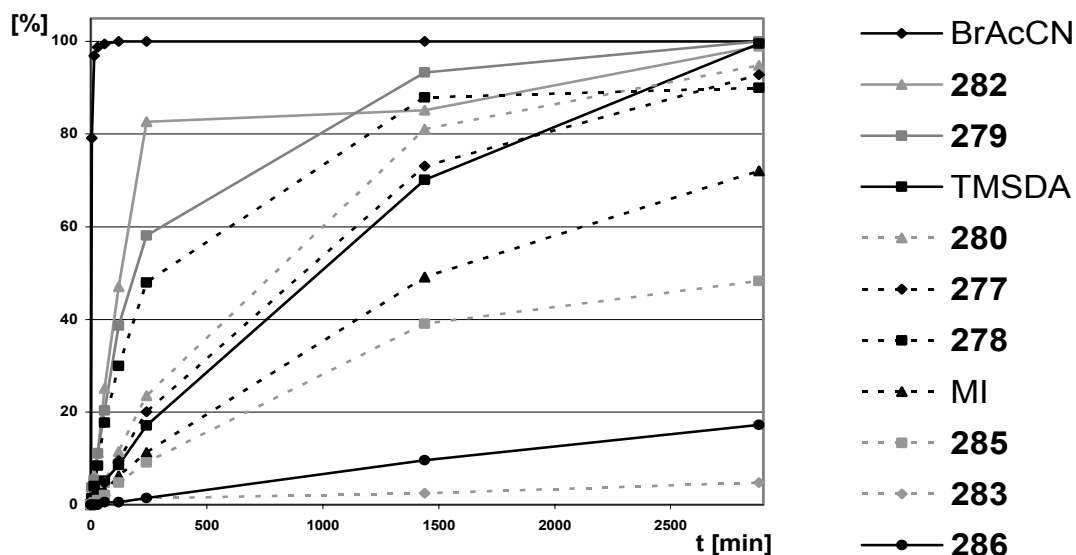


Abbildung 84: Vergleich der Umsetzungsgeschwindigkeiten nach Aktivierung unter Standardbedingungen (BrAcCN, TMSDA und MI) oder mit O-Alkylisoharnstoffen.

Ein graphischer Vergleich der verbliebenen O-Alkylisoharnstoffe mit den bereits beschriebenen Aktivierungsmethoden (Abbildung 82) zeigt zunächst, dass einige Isoharnstoffe in ihrem Aktivierungsverhalten zwischen der sehr drastischen Aktivierung mit Bromacetonitril und der verhältnismäßig langsamen Abspaltung nach Aktivierung mit TMSDA liegen. Die Umsetzungsgeschwindigkeiten des Cyclopentenolderivats **283** und des Propylderivats **286** sind indiskutabel und stellen keine ernsthaften Alternativen dar. Eine mögliche Erklärung für die eingeschränkte Reaktivität sind hier unter Umständen elektronenschiebende Eigenschaften der Alkylgruppen. Bezüglich des Cyclopentenylderivats **283** spielen mit Sicherheit aber auch ungünstige sterische Voraussetzungen eine Rolle, wie sie auch für das Phenylderivat **284** diskutiert wurden. Überraschend ist ebenfalls die ungenügende Umsetzungsgeschwindigkeit nach Verwendung des Allylderivates **285**, ist doch eine Abspaltung nach Allylierung, in dem zitierten Fall Palladium-(0)-katalysierter Einführung des Allylrests, in der Literatur bereits beschrieben¹⁵⁹. Interessant ist auch der Unterschied in den Umsetzungsgeschwindigkeiten nach Aktivierung mit Iodmethan und *N,N'*-Diisopropyl-O-methyl-isoharnstoff. Hier sollten nach erfolgreicher Alkylierung gleiche *N*-Acyl-*N*-alkylsulfonamide erhalten werden und dementsprechend auch identische Umsetzungsgeschwindigkeiten. Die Tatsache, dass sich beim direkten Vergleich der beiden Aktivierungsreagenzien gravierende Unterschiede feststellen lassen, deutet auf ein unterschiedliches Alkylierungs-



verhalten der beiden Reagenzien hin. Interessant sind die mit verschiedenen O-Benzyl-substituierten Isoharnstoffen beobachteten Umsetzungsgeschwindigkeiten. Diese liegen in etwa zwischen den beiden bisher beschriebenen Extremen, der Aktivierung mit Haloacetonitrilen und mit Trimethylsilyldiazomethan. Der erhoffte Effekt einer einstellbaren Aktivität hinsichtlich Alkylierungs- und Abspaltungsreaktion kann hier eindeutig beobachtet werden.

In einem weiteren Schritt wurde nun die Inkubationszeit deutlich auf 72 Stunden erhöht, um eine eventuell unvollständige Alkylierung der N-Acyl-sulfonamidfunktionalität auszuschließen. Die graphische Darstellung verdeutlicht, dass der Einfluss der Aktivierungszeit eher gering ist, allerdings lässt sich die Abspaltungsgeschwindigkeit durch eine leichte Erhöhung der Temperatur auf 55 °C deutlich beschleunigen.

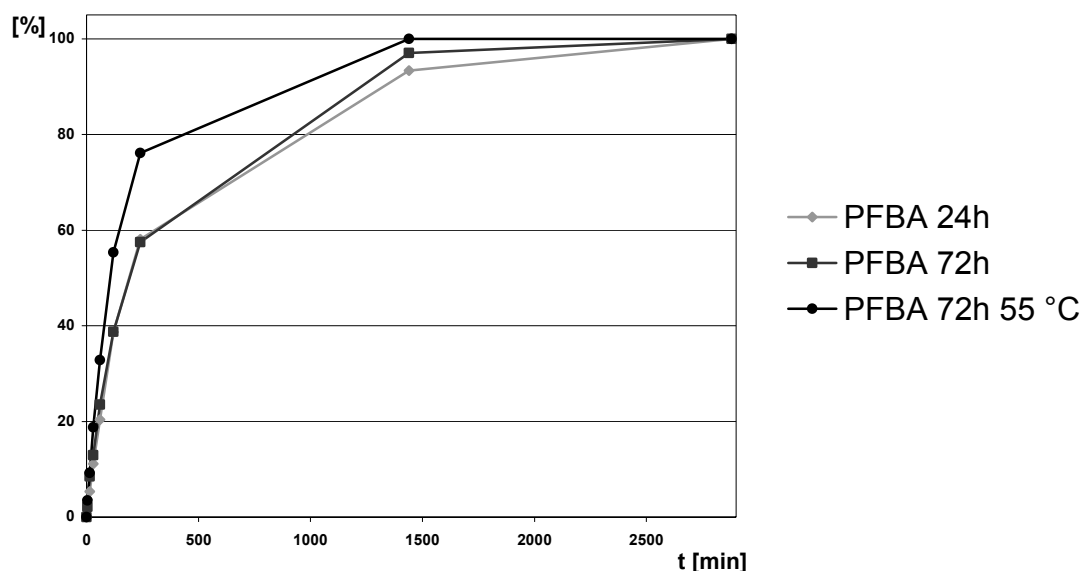


Abbildung 85: Vergleich der Abspaltungsgeschwindigkeit nach Aktivierung für 24, bzw. 72 Stunden, bzw. bei Raumtemperatur und 55 °C (PFBA = **279**).

Nach der erfolgreichen Eingrenzung möglicher günstiger Alkylsubstituenten am O-Alkylisoharnstoff wurde die Anwendbarkeit dieser Aktivierungsmethode im Rahmen der Synthese eines kleinen Substanzsets (**292-297**) basierend auf Templat **III** untersucht. Die Aktivierung wurde in diesen Fällen ausschließlich mit Reagenz **279** durchgeführt. Nach intensiven Waschschritten und Zugabe von Templat **III** zum aktivierten Polymer konnte mit Hilfe dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle bei allen Proben nach 36 Stunden eine quantitative Umsetzung beobachtet werden.

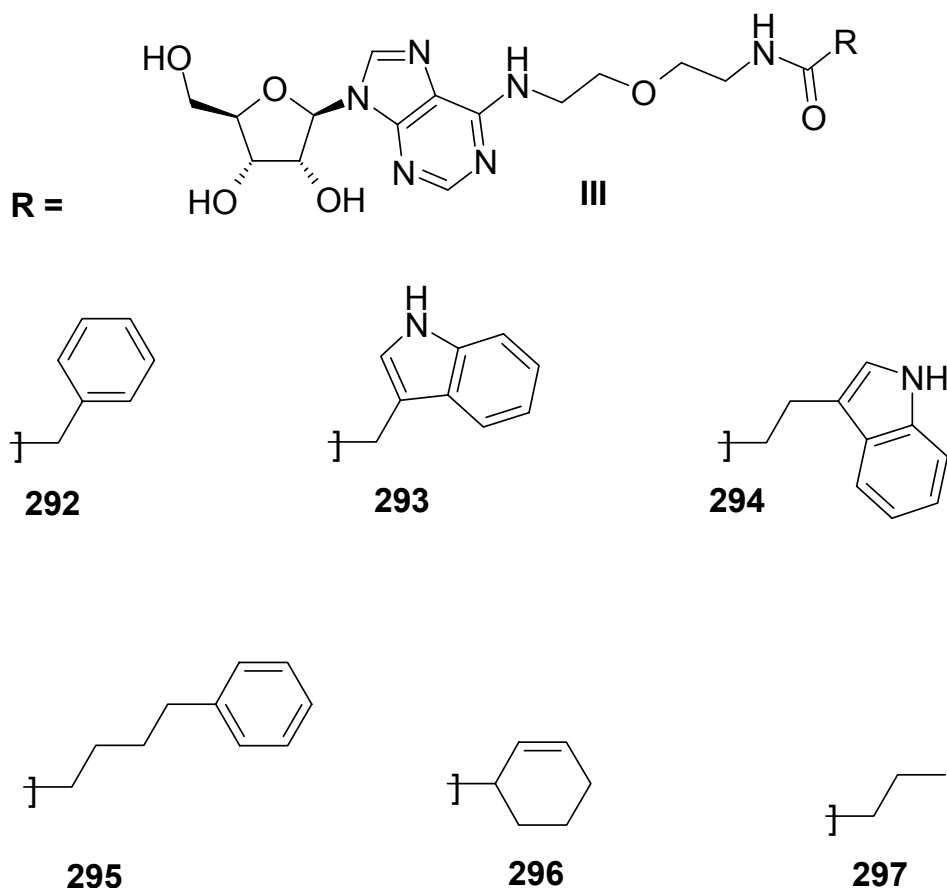


Abbildung 86: Strukturen des durch Reagenz **279** aktivierten Substanzsets.

4.1.5 1,3-Diisopropyl-2-[2-(2,4-dinitro-phenylamino)-ethyl]-isoharnstoff und 1,3-Diisopropyl-2-(3,5-dinitrobenzyl)-isoharnstoff als farbige Aktivierungsreagenzien

Neben der optischen Kontrolle des Linkers an sich aus Kapitel 3.1.3, bietet sich auch die Möglichkeit an, jeden einzelnen Reaktionsschritt wie Beladung, Modifikation und Aktivierung durch jeweilige Farbänderungen selektiv zu indizieren. Ein erster Schritt in diese Richtung ist hier zum Beispiel der Einsatz von Bromphenolblau und die dabei zu beobachtende Farbveränderung bei der Linkerbeladung von aminomethyliertem Polystyren (vgl. Kapitel 3.1.2). Bezugnehmend auf die erfolgreiche Aktivierung mit O-Alkylisoharnstoffen drängt sich der Einsatz eines farbigen Aktivierungsreagenzes auf. Dieses sollte durch eine Verfärbung der Polymerkügelchen eine erfolgreiche, bzw. durch fehlende Verfärbung eine erfolglose Aktivierung anzeigen. Problematisch für die Einführung eines farbgebenden Strukturelements ist in diesem Zusammenhang die limitierte Größe des zu verwendenden Alkohols, da die bereits durchgeführten Experimente auf den ungünstigen Einfluß sterisch anspruchsvoller Substituenten hinweisen.

Eine Möglichkeit, farbige Moleküle zu erhalten ist der Aufbau eines durchkonjugierten Systems. Dies setzt allerdings eine gewisse Mindestgröße voraus, welche mit Sicherheit die hier angestrebten Grenzen sprengen würde. Des Weiteren führen Nitrosubstitutionen zu einer Farbvertiefung. Der im Rahmen dieses Kapitels bereits erwähnte *N,N'*-Diisopropyl-*O*-(4-nitrobenzyl)isoharnstoff (**278**) ist bereits gelb gefärbt, weitere Nitrogruppen am Benzenkern sollten daher zu einer intensiveren Färbung führen und damit eine visuelle Beurteilung des aktivierten Zustandes des Kenner-Linkers erlauben.

Analog der oben aufgeführten Synthese wurden daher zwei farbige Dinitro-Derivate zur Aktivierung des Kenner-Linkers hergestellt.

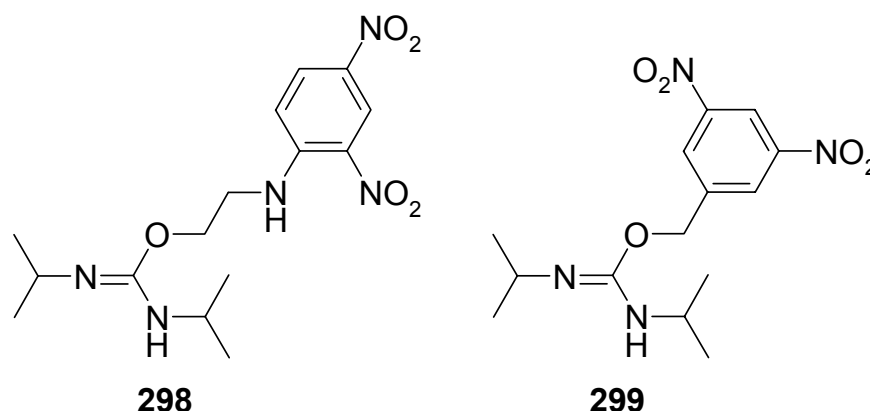


Abbildung 87: Farbige *O*-Alkylisoharnstoffe.

Nach der erfolgreichen Synthese der beiden Isoharnstoffe **298** und **299** wurde nun der aus den Abspaltungsversuchen bereits mehrfach erprobte Aktivierungsschritt an dem mit 4-Phenoxybuttersäure beladenem Kenner-Linker (**289**) wiederholt. Probennahmen nach verschiedenen Inkubationszeiten verdeutlichen die Zunahme in der Eigenfarbe des Polymers mit steigender Aktivierungszeit. **299** zeigt hier bereits nach 24 Stunden eine intensive braunrote Färbung, wohingegen bei **298** eine nur sehr schleppende schwache Farbänderung zu beobachten ist.

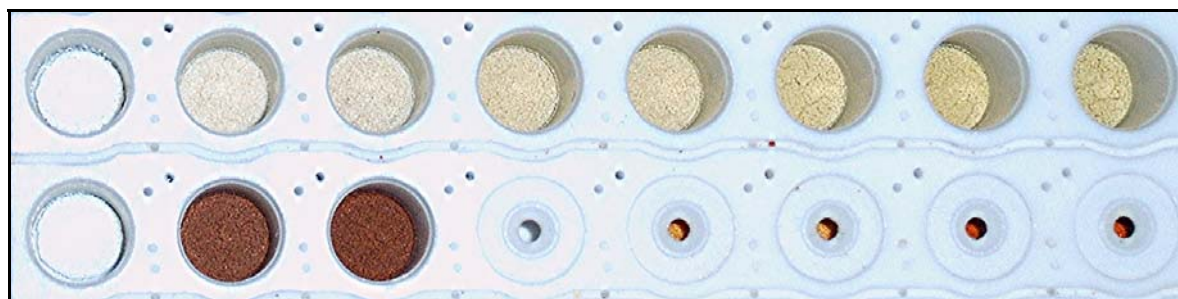


Abbildung 88: Farbzunahme des aktivierten Harzes mit steigender Aktivierungszeit (von links nach rechts in 12 Stundenintervallen; oben **298**.und unten **299**){farbige Darstellung im Bildanhang Kapitel 10}.



4.1.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die neue Aktivierungsmethode des Kenner-Linkers **B** mit O-Alkylisoharnstoffen repräsentiert eine Alternative zu den bereits etablierten Aktivierungsmethoden. Dabei liegen die Umsetzungsraten je nach Alkylsubstitution im Bereich zwischen Bromacetonitril und Trimethylsilyldiazomethan, wobei die Reaktivität durch Variation des Alkylrests spezifisch auf die jeweilige Problemstellung eingestellt werden kann. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob bereits beschriebene Probleme der etablierten Aktivierungsmethoden wie zum Beispiel Transcyanomethylierungen³⁹, unzureichende Reaktivitäten der aktivierten Zwischenstufen⁴⁶ etc.^{3,10,25}, durch den Einsatz von O-Alkylisoharnstoffen gelöst werden können.

Das Konzept visueller Indikation von Reaktionen am polymeren Träger konnte um ein zentrales Element erweitert werden. Auch hier sind weiterführende Arbeiten bezüglich des farbgebenden Prinzips, der Ausdehnung auf andere Teilreaktionen und andere Linkertypen denkbar. Letztendlich wurde in dieser Arbeit immer von DIC als Edukt zur Synthese der benötigten Isoharnstoffe ausgegangen. Die Modifikation der beiden Alkylreste kann unter Umständen das Aktivierungsverhalten günstig beeinflussen und sollte ebenfalls in der Zukunft näher untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die polymergestützte Parallelsynthese leitstrukturbasierter Amidbibliotheken. Ferner gelang die konzeptionelle Entwicklung visuell indizierbarer Reaktionen am polymeren Träger.

Das Syntheseregime zur Darstellung der gewünschten Amidbibliotheken lässt sich in allen hier vorliegenden Anwendungen in drei grundlegende Operationen **a-c** unterteilen. Dabei wurden nach der Auswahl geeigneter Leitstrukturen zu Beginn die benötigten Aminotemplate in Lösung hergestellt (**a**). In einem weiteren Schritt wurden diverse Acylreste an einen polymeren Träger gekuppelt (**b**) und zum Teil weitergehend modifiziert (**b'**), wobei hier ausschließlich entweder 4-Hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoesäure als Kupplungs- und Freisetzungslinker („couple&release“), oder aber der nach Ellman modifizierte Kenner-Linker als Sicherungsanker Verwendung fand. Die abschließende Übertragung der Acylreste auf die Aminotemplate (**c**) führte schließlich zu den gewünschten Amidbibliotheken, die im Folgenden von verschiedenen Kooperationspartnern auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht wurden.

Durch diese konvergente Syntheseführung war somit die schnelle, quantitativ und qualitativ hochwertige Synthese von Testverbindungen möglich, was am Beispiel von acht verschiedenen Aminotemplaten in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

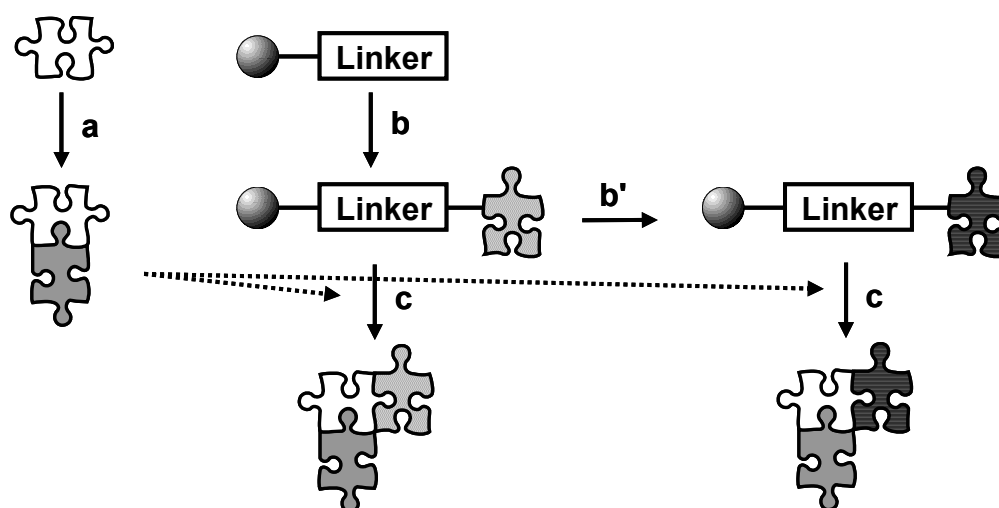


Abbildung Z1: Schematische Darstellung des Synthesepinzips.

Die erhaltenen Amidbibliotheken wurden zur Testung auf ihre pharmakologische Aktivität bezüglich *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, D₂/D₃-Dopaminrezeptorselektivität etc. bereitgestellt, wobei die Hemmung humanpathogener Protozoen im Vordergrund stand.

Ein schwerwiegender Nachteil polymergestützter Reaktionen ist die limitierte Kontrollierbarkeit der am Polymer ablaufenden Reaktionen. So ist hier der Einsatz

herkömmlicher Analyseverfahren nur begrenzt, und in vielen Fällen unter erheblichem finanziellem Aufwand möglich. Daher stoßen in den letzten Jahren Farbtests, zusätzliche am Polymer fixierte Indikationsgruppen oder Kombinationen von Polymeren mit Indikatoren etc., auf ein immer größeres Interesse.

Ausgehend von dem nach Ellman modifizierten Kenner-Linker (links) wurde durch Insertion einer Phenylazo-Gruppe eine farbige Variante des Kenner-Linkers dargestellt (rechts), der sowohl die visuelle Abschätzung der Güte eines Polymers zu Beginn einer Synthese, aber auch die Funktionsfähigkeit des Linkers über die gesamte Synthesesequenz hinweg erlaubt. Es konnte gezeigt werden, dass der Linker durch die Modifikation sowohl eine sinnvolle Abschätzung des Beladungsgrads zulässt, als auch seine Funktionsfähigkeit beibehält.

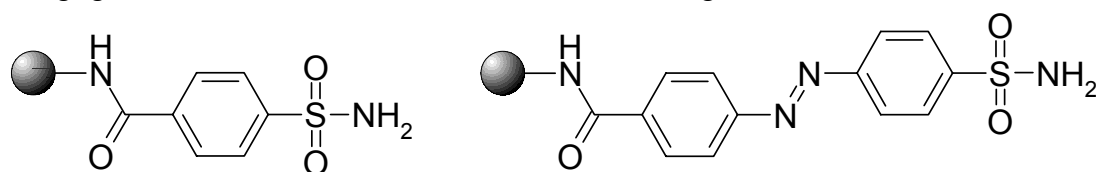


Abbildung Z2: Der Kenner-Linker modifiziert nach Ellman (links) und sein Azoderivat (rechts).

Zwar gelang auch erstmals die Übertragung dieses Linkers auf die preiswerten PEI-Harze („Polyethylenimin“), allerdings konnten die herausragenden Eigenschaften dieses Polymermaterials nach der Linkerkupplung nur begrenzt erhalten werden.

Für eine Synthesesequenz ist jedoch eine Änderung der Eigenfarbe des Polymers nach jedem erfolgreichen Syntheseschritt wünschenswert. Beim Einsatz des Kenner-Linkers und seiner Varianten ist die vor der möglichen Abspaltung nötige Aktivierung des Linkers durch eine Alkylierung der *N*-Acylsulfonamidfunktionalität ein essentieller Schritt. Hier konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von *O*-Alkylisoharnstoffen eine mögliche Alternative zu den in der Mehrzahl hochgradig toxischen Alkylierungsreagenzien darstellt. Die Übertragung des Konzeptes der visuellen Indikation auf diese *O*-Alkylisoharnstoffe führte schließlich zu der Entwicklung eines farbigen Aktivierungsreagenzes, wobei erste Versuche die erhoffte Farbänderung des aktivierten Polymers bestätigten.

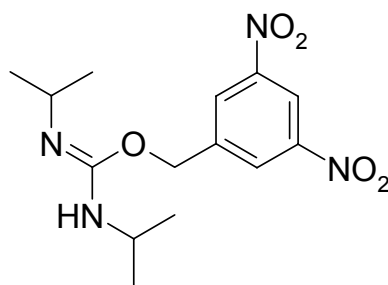


Abbildung Z3: *N,N'*-Diisopropyl-*O*-(3,5-dinitrobenzyl)-isoharnstoff als farbiges Aktivierungsreagenz.

6. Summary

Main focus of the present studies was the polymer assisted parallel synthesis of leadstructure based amide libraries. Furthermore, the conceptional development of “naked-eye” detectable reactions on solid support was investigated.

The applied strategy to prepare the desired amides may be divided into three major operational steps **a-c**. After the selection of several well-suited leadstructures, the required amino templates were synthesized in solution, utilizing established solution phase chemistry (**a**). Following a second route, various acyl residues were coupled onto a polymer support (**b**) and to some extent further modified on solid phase (**b'**). Linkage of the acyl moieties was achieved either employing a *couple&release* linker based on polymer bound 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorobenzoic acid, or using the Kenner safety-catch linker modified by Ellman. The final transfer of polymer bound carboxylic acid equivalents onto the amino templates (**c**) yielded the desired amide libraries, that were successively probed in terms of biological activity through several collaboratores.

Executing this convergent synthesis protocol, test compounds could be made available fast, in a quantitatively and qualitatively high-grade fashion, which could be exemplified applying eight different amino templates.

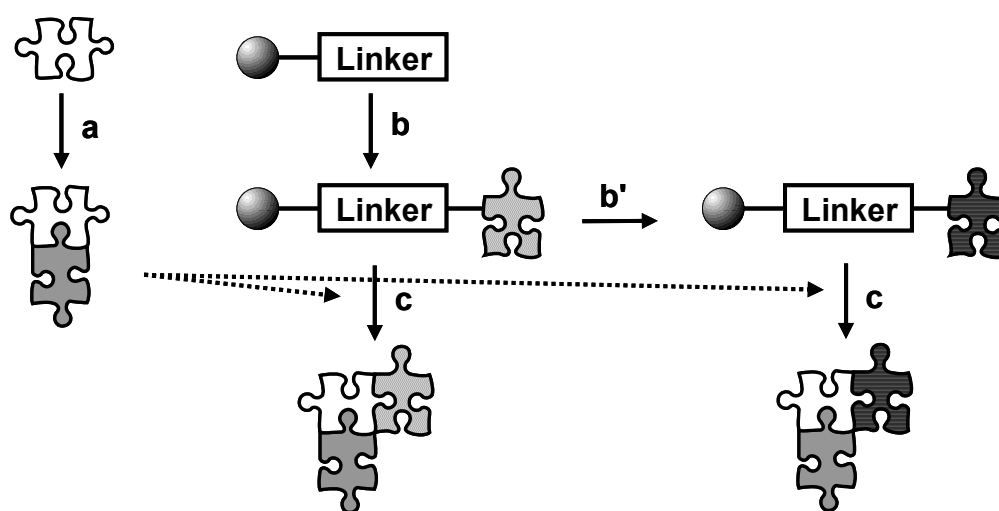


Figure Z1: General synthetic strategy to access the desired amides.

The subsequent pharmacological evaluation of the obtained amide libraries focussed on the inhibition of human pathogenic protozoa such as *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* etc., or the D_2/D_3 -dopaminereceptor selectivity and was conducted by our partners.

The limited possibility to monitor proceeding reactions in polymer assisted chemistry represents a severe drawback in this field of synthesis. Common techniques often do not meet the special requirements of polymer bound reagents or

afford serious monetary investments. Therefore the interest in simple “naked-eye” detectable principles such as colour tests, additionally polymer bound indicators or combination of polymers with both, indicator- and functional groups, increases year by year.

Starting from the modified Kenner safety-catch linker (on the left), insertion of a phenylazo-moiety into the sulfur-benzene bond, led to a coloured species of the Kenner linker (on the right), that allowed for visual estimation of the loading level on the one hand, and furthermore rendered possible the observation of the linker integrity throughout the synthesis on the other hand. The coloured modification could be demonstrated to allow for comparably precise estimation of the loading level as well as to maintain its general functionality.

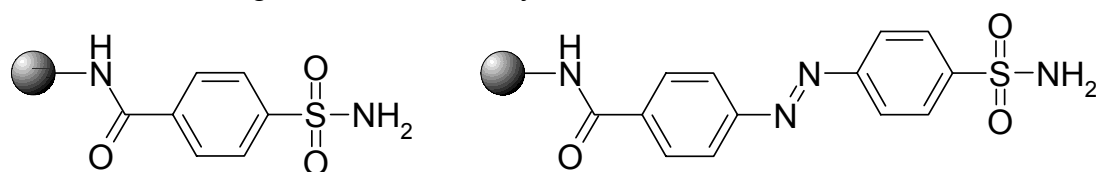


Figure Z2: The Kenner safety-catch linker modified by Ellman (left hand) and its coloured derivative (right hand).

The transfer of these linker types onto modern and economically priced PEI-resins (“Polyethyleneimine”) could be performed, but unfortunately it was not possible to preserve the outstanding attributes of this polymer material till today in a satisfying manner.

Looking at a multistep synthesis on solid phase, a colour change of the polymer after every key step in the synthetic sequence seems to be desirable to facilitate the observation of the conversion progress. The Kenner safety-catch linker requires as a central element alkylation of the *N*-acylsulfamoyl functionality prior to the transfer of the acyl residue onto a nucleophile. Due to the fact that *O*-alkylisoureas turned out to be reasonable alternatives for the often highly toxic reagents used in standard activation protocols, experiments were conducted applying coloured reagents. Initial results identified *N,N*-diisopropyl-*O*-(3,5-dinitrobenzyl)-isourea as the first reagent demonstrating the desired dyeing of the polymer after successful activation.

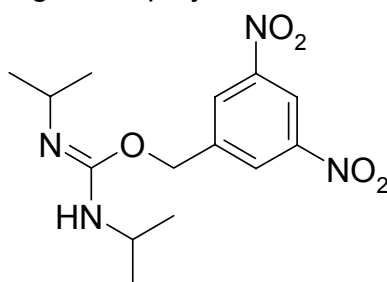


Figure Z3: *N,N*-Diisopropyl-*O*-(3,5-dinitrobenzyl)-isourea as a novell activation reagent for the Kenner-linker and its surrogates.



7. Experimenteller Teil

7.1 Verzeichnis der Geräte und Analysenmethoden

IR-Spektren

Nicolet 510P FT-IR-Spectrometer

Vermessen als KBr-Pressling oder als Film auf NaCl-Fenster

¹H-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (400 MHz)

Jeol Eclipse + 500 (500 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Standard ist Tetramethylsilan (TMS), Lösungsmittel ist [D₆]-DMSO

Nachweis von NH- und OH-Protonen erfolgte durch D₂O-Austausch

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *JEOL DELTA*, *MestRe-C* oder *ACD-SPECVIEW*

Angabe der Kopplungskonstanten *J* in Hz, für Spin-Spin-Systeme höherer Ordnung nur für vollständig aufgelöste Signalsätze

¹³C-NMR-Spektren

Bruker AMX 400 (101 MHz)

Jeol Eclipse + 500 (126 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Standard ist Tetramethylsilan (TMS), Lösungsmittel ist [D₆]-DMSO

Aufnahme der Spektren unter Protonen-Breitband-Entkopplung

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *JEOL DELTA*, *MestRe-C* oder *ACD-SPECVIEW*

¹⁹F-NMR-Spektren

Bruker ARX 200 (188 MHz)

Chemische Verschiebung mit δ -Werten in ppm

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *JEOL DELTA*, *MestRe-C* oder *ACD-SPECVIEW*

Massenspektren (ESI-MS und HR-ESI-MS)

AutoSpec M der Firma *Micromass*, Current Loop Probenzufuhr, positive Ionisation und Flow = 10 μ l/min



Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden mit einem *CH-Analyzer* nach Dr. Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff und mit einem *CHN-Autoanalyzer 185* der Firma Hewlett-Packard ausgeführt. Die Schwefelbestimmung erfolgte nach Verbrennung in der Verbrennungsapparatur nach Schöniger, Oxidation mit H_2O_2 und anschließender Titration mit $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ -Lösung ($c = 0,005 \text{ mol/l}$) gegen Sulfonazo III. Die Werte sind in Prozentzahlen angegeben

Brechungsindex

Carl Zeiss Abbé-Refraktometer mit Thermostat

Schmelzpunkt

MEL-Temp Laboratory Devices INC, US.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikrokarten *Polygram® SIL G/UV₂₅₄* (Schichtdicke 0,25 mm) für die DC oder DC-Fertigfolien *Alugram® SIL G/UV₂₅₄* für die DC (Schichtdicke 0,20 mm) der Firma *Macherey-Nagel*

Säulenchromatographie

Kieselgel ICN Silica 100 – 200, aktiv 60 Å oder *Kieselgel 60*, 0,05 – 0,1 mm der Firma *Macherey-Nagel*

MPLC

Unter Verwendung einer *Büchi 681* Pumpe (Flussrate 10 ml/min, MetOH/ H_2O -Gradient beginnend mit 20:80 Methanol:Wasser in 10%-Schritten bei steigendem Methanolanteil), einem *Büchi UV-VIS Filter-Photometer* mit einer Detektionswellenlänge von 254 nm und *Merck Lobar-LiChroprep®-RP-18* Säulen (je nach Substanzmenge Größe A oder B)

HPLC

Reinheitsbestimmungen der parallelsynthetisch gewonnenen Testverbindungen erfolgten mittels 100%-Methode nach HPLC-Trennung. Dazu wurde ein HPLC-Summit® System der Firma Dionex (*P 680* HPLC Pumpe, *ASI-100* Autosampler und *UVD 340U* Diodenarray-Detektor), *LiChroCART® 4-4-Vorsäulen* der Firma *Merck* und *CC 125/4 Nucleodur® 100-5 C18 ec* Säulen der Firma *Macherey-Nagel* benutzt, wobei die angegebenen Reinheiten bei 220 nm, bzw. bei 250 nm bestimmt wurden. Alle Trennungen wurde mit Hilfe von MetOH- H_2O -Gradienten durchgeführt. Die Datenaufnahme und Datenauswertung erfolgte mit der Software *Chromeleon® 6.50*



Manuelle Filtration von Polymer-Harz-Suspensionen

Manuelle Filtration von Suspensionen von Polymerpartikeln erfolgte über handelsübliche Glassinter-Filter-Fritten der Porosität 3 mit dem Nennwert der maximalen Porenweite 16-40 µm.

Teilautomatisierte Syntheseschritte

Vanguard[®] Synthesizer der Firma *AdvancedChemTech* mit *Ares*[®]-Block

Trocknen von Lösungsmitteln

THF wurde nach einer Standardmethode mit Natrium und Benzophenon getrocknet und frisch destilliert; NMP wurde trocken und über Molsieb gelagert eingekauft.

Berechnung der angegebenen Ausbeuten

Die Ausbeuten aller parallelsynthetisch hergestellten Verbindungen wurden über die jeweilige Umsatzrate errechnet. Dabei wird der Prozentanteil der Produktfläche an der Gesamtfläche aller Peaks angegeben. Alle weiteren Ausbeuten entsprechen dem Anteil der tatsächlichen Produktmenge an dem theoretisch erreichbaren Maximalwert.

7.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Kupplung von 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure an aminomethyliertes Polystyren (AAV 1)

6,8 g Aminomethyliertes Polystyren (Aminomethylated polystyrene resin VHL 200-400 mesh, 1,46 mmol/g, A 20540) (9,5 mmol) werden in einem 250 ml Rundkolben in 68 ml DMF suspendiert. In einem weiteren Kolben werden 3,72 g (16,3 mmol) 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure in 14 ml DMF, in einem dritten 1,94 g (14,3 mmol) HOBt in 3,6 ml DMF gelöst. Zur Harzsuspension wird nun erst die 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure-Lösung und anschließend die HOBt-Lösung hinzugefügt. Zu Aktivierung der Carbonsäure werden nun 2,25 ml (14,4 mmol) DIC hinzugefügt und der Ansatz für zehn Stunden geschüttelt (eventuell je nach Quellvermögen der Harz-Charge werden 10 ml DMF ergänzt). Das Harz wird dreimal über einer Glasfilter-Fritte mit DMF gewaschen. Anschließend wird das Harz in 68 ml DMF suspendiert und mit 1,04 ml Piperidin für 90 Minuten geschüttelt. Das Harz wird abgesaugt und dreimal mit DMF gewaschen. Nach abermaligem Suspendieren des Harzes in 68 ml DMF werden 8 ml HCl (c = 2 mol/l) hinzugefügt und das Harz wird wieder für 90 Minuten geschüttelt. Abschließend wird das Harz über einer Fritte intensiv mit DMF (dreimal), DCM (dreimal) und THF (dreimal) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Bestimmung des Beladungsgrads erfolgt über die Gewichtszunahme des Harzes (hier 1,1 mmol/g).



Kupplung von Carbonsäuren an polymergebundene 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure (AAV 2)

1 g Harz **72** (1,1 mmol) wird in 20 ml DMF suspendiert und für mindestens zehn Minuten quellen gelassen. Anschließend werden 2 Äquivalente (2,2 mmol) der betreffenden Carbonsäure und 27 mg (0,22 mmol) DMAP zur Suspension gegeben. Nach Zusatz von 195 µl DIC (2,2 mmol) wird die Suspension für 16 Stunden geschüttelt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und intensiv dreimal mit DMF, dreimal mit DCM und dreimal mit THF gewaschen. Die Trocknung des Harzes erfolgt im Teil-Vakuum.

Übertragung von an 4-Hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure gebundenen Carbonsäuren auf Amin-Templates (AAV 3)

200 mg des mit der betreffenden Carbonsäure beladenen Harzes (ca. 0,2 mmol) werden in 2 ml DCM (oder auch THF) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0,02 mmol eines Amin-Templates hinzugefügt und der Ansatz wird für 12 Stunden geschüttelt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach quantitativer Acylierung des vorgelegten Amins wird das Harz über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und mehrfach mit DCM und THF gewaschen. Alle Waschfraktionen werden vereint, am Rotationsverdampfer eingeeengt und im Teil-Vakuum getrocknet.

Kupplung von 4-Sulfamoylbenzoesäure bzw. 4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoesäure an aminomethyliertes Polystyren (AAV 4)

50,0 g (73 mmol) Aminomethyliertes Polystyren-Harz der Firma Novabiochem (Aminomethylated polystyrene resin VHL 200-400 mesh, 1,46 mmol/g, A 20540) werden in 450 ml trockenem THF suspendiert (2 l Rundkolben) und bei Raumtemperatur für fünf Stunden geschüttelt. Anschließend werden der Suspension 144 mg Bromphenolblau als Indikator zugesetzt, worauf die Suspension sofort eine blau-violette Farbe annimmt. In einem weiteren Gefäß werden 29,375 g (146 mmol) 4-Sulfamoylbenzoesäure und 19,725 g HOBt in 500 ml trockenem THF gelöst. Dieser Vorgang kann durch den Einsatz von Wärme oder eines Ultraschallbads beschleunigt werden. Zu der erhaltenen Lösung werden vorsichtig 22,6 ml DIC hinzu pipettiert und der Kolben wird anschließend für zehn Stunden geschüttelt. Die Lösung wird nun der Suspension hinzugefügt und für mindestens zwei Tage geschüttelt. Sollte die Farbe der Suspension nach zwei Tagen immer noch nicht von blau-violett nach gelb umgeschlagen sein, so ist eine erneute Umsetzung des Harzes mit frisch hergestellter Kupplungslösung zu empfehlen. Das Harz **B** wird nun über einer Glasfilter-Fritte intensiv gewaschen. Dabei wird das Harz jeweils dreimal in je 400 ml DMF, DCM und schließlich in MeOH suspendiert und gerührt, danach wird das Lösungsmittel über die Glasfilter-Fritte abgesaugt. Abschließend wird das Harz im Teil-Vakuum getrocknet. Die Kupplung von 4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoesäure erfolgt in analoger Art und Weise.



Beladung des Kenner-Linkers mit Carbonsäuren (AAV 5)

2 g Harz **B** (2,5 mmol) werden in 25 ml THF (je nach Löslichkeit der entsprechenden Carbonsäure auch DMF oder DCM) suspendiert. Es werden zu dieser Suspension 580 µl DIPEA (3,4 mmol) und 15 mg DMAP (0,123 mmol; eventuell vorher in wenig DCM gelöst) hinzu gegeben und die Suspension wird für fünf Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Parallel dazu werden 10 mmol der entsprechenden Carbonsäure in so wenig wie möglich THF (optional auch DMF oder DCM) gelöst. Zu dieser Lösung werden nun 780 µl (5 mmol) DIC gegeben und die Lösung wird für fünf Stunden geschüttelt. Bei Verwendung von THF oder DCM kann bei erfolgreicher Aktivierung das Ausfallen von *N,N'*-Diisopropylharnstoff-Nadeln beobachtet werden, die optional vor der Zugabe zum Harz über eine Glasfilter-Fritte abgetrennt werden können. Die Lösung der aktivierten Carbonsäure wird nun zur Harzsuspension gegeben und für mindestens zehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Abschließend wird das Harz auf einer Glasfilter-Fritte nacheinander beginnend mit DMF, DCM und MeOH je dreimal gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Fluorsubstitution an polymer gebundener 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure mit Aminen (AAV 6)

400 mg (ca. 0,4 mmol) Harz **124** werden in 6 ml DMF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 4 mmol des entsprechenden Amins (evtl. gelöst in DMF) gegeben. Die Suspension wird anschließend für zehn Stunden geschüttelt, wobei schon nach kurzer Zeit ein Farbwechsel von schwach gelb hin zu einem intensiven orange beobachtet werden kann. Das Harz wird anschließend fünfmal mit DMF und fünfmal mit THF gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Reduktion der polymergebundenen Nitrogruppe (AAV 7)

400 mg (ca. 0,4 mmol) des betreffenden Harzes werden in 10 ml einer frisch hergestellten SnCl_2 -Lösung ($c = 2 \text{ mol/l}$) in DMF suspendiert und für zehn Stunden geschüttelt. Anschließend wird das Harz über eine Fritte abgesaugt und abermals mit einer frisch hergestellten SnCl_2 -Lösung ($c = 2 \text{ mol/l}$) in DMF versetzt und für zehn Stunden geschüttelt. Dabei verliert das Harz seine intensive orange Farbe und nimmt eine hellgelbe Färbung an. Das Harz wird nun intensiv mit DMF gewaschen (in der Regel fünfmal) und entweder sofort weiter umgesetzt, oder nachfolgend noch mit THF gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Ringschluss an der Festphase mit Triethylorthoformiat zu Benzimidazolen (AAV 8)

1 g des betreffenden Harzes (ca. 1 mmol) wird in 20 ml DCM (über Calciumchlorid frisch destilliert) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 420 µl (2,5 mmol) Orthoameisensäuretriethylester hinzu pipettiert und das Harz wird für 48 Stunden



geschüttelt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt, fünfmal mit DCM, dreimal mit THF gewaschen und im Teil-Vakuum getrocknet.

Ringschluss an der Festphase mit Carbonyldiimidazol zum Benzimidazolinon (AAV 9)

1 g des betreffenden Harzes (ca. 1 mmol) wird in 20 ml DMF (über Molsieb gelagert) (oder auch in THF oder DCM) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 660 mg (4 mmol) CDI hinzugefügt und der Ansatz wird für 12 Stunden geschüttelt. Dabei ändert sich die Farbe des Harzes in der Regel von einem schwachen Gelbton hin zu einer intensiven roten Farbe. Anschließend wird das Harz abgesaugt und der Vorgang noch einmal wiederholt. Das Harz wird nun auf einer Glasfilter-Fritte intensiv mit DMF, DCM und THF gewaschen.

Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion mit Bromacetonitril (AAV 10)

200 mg (ca. 0,2 mmol) des entsprechenden Harzes werden in 4 ml NMP (trocken, gelagert über Molsieb) suspendiert. Zu dieser Suspension werden 170 µl DIPEA (1 mmol) und 315 µl Bromacetonitril (4,52 mmol) hinzugefügt und die Suspension wird für zehn Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird anschließend fünfmal mit DMSO und dreimal mit THF intensiv auf einer Glasfilter-Fritte gewaschen und im Anschluss sofort weiter umgesetzt.

Übertragung von an der Festphase modifizierten oder nicht-modifizierten Carbonsäuren auf Amin-Template (AAV 11)

300 mg des mit der betreffenden gegebenenfalls modifizierten Carbonsäure beladenen Harzes (ca. 0,3 mmol) werden in 3 ml THF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 0,03 mmol eines Amin-Templates hinzugefügt und der Ansatz wird für 12 bis 24 Stunden geschüttelt. Der Verlauf der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überwacht. Nach quantitativer Acylierung des vorgelegten Amins wird das Harz über eine Fritte abgesaugt und mehrfach mit DCM und THF gewaschen. Alle Waschfraktionen werden vereint, am Rotationsverdampfer eingengt und im Teil-Vakuum getrocknet.

Darstellung von O-Alkylisoharnstoffen (AAV 12)

Die Herstellung aller verwendeten O-Alkylisoharnstoffe erfolgte durch Reaktion verschiedener Alkohole mit DIC in Gegenwart von Kupfer-(I)-chlorid¹⁷⁰. Dazu werden 100 mmol des betreffenden Alkohols mit 15,5 ml (100 mmol) DIC und 200 mg (2 mmol) Kupfer-(I)-chlorid bei Raumtemperatur für 36 Stunden gerührt. Sollte sich dabei eine Suspension bilden, so wird gegebenenfalls DCM oder THF dem Ansatz hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird nun über eine kurze mit neutralem Aluminiumoxid befüllte Säule in einem Gemisch aus EthAc:n-Hexan 3:7 eluiert. Die Produktenthaltenden Fraktionen werden vereint, über trockenem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

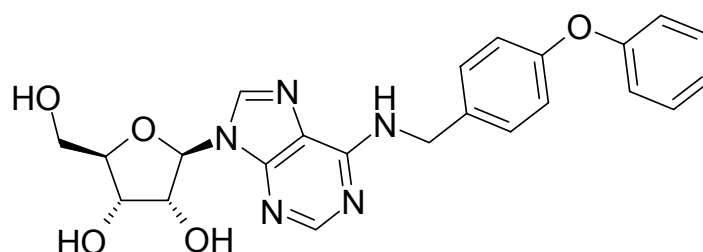


Aktivierung der Acylsulfamoylfunktion mit Isoharnstoffen (AAV 13)

400 mg (ca. 0,4 mmol) des betreffenden Harzes werden in 4 ml NMP suspendiert. Zu dieser Suspension werden 340 μ l DIPEA (2 mmol) und 7 mmol des verwendeten Isoharnstoffs gegeben. Die Suspension wird nun für 24 Stunden bei 50 °C geschüttelt. Anschließend wird das Harz abgesaugt und über einer Glasfilter-Fritte fünfmal mit DMSO und dreimal mit THF gewaschen und im Anschluss sofort weiter umgesetzt.

7.3 Substanzen zu Kapitel 2

*N*⁶-(4-Phenoxybenzyl)adenosin (Templat I (61))



Herstellung Zu einer Lösung von 1,630 g (5,69 mmol) 1-(6-Chloro-purin-9-yl)- β -D-1-deoxyribofuranose in 1-Propanol werden 1,1 Äquivalente 4-Phenoxy-benzylamin und ein Äquivalent DIPEA gegeben. Die Lösung wird für 24 Stunden bei 60 °C gerührt und nach Abschluss (Kontrolle per DC) der Umsetzung wird der Ansatz für 24 Stunden bei 5 °C gelagert, wobei das Produkt als weißes amorphes Pulver ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus MeOH kristallisiert.

Ausbeute 87% (2,223 g)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,43 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,37 (s, 1H, C8H), 8,22 (s, 1H, C2H), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, *J* = 7,4 Hz), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,90 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,72 Hz), 5,44 (d, 1H, 3'OH, *J* = 7,3 Hz), 5,37 (m, 1H, 5'OH), 5,18 (d, 1H, 2'OH, *J* = 5,5 Hz), 4,70 (bs, 2H, 4-Phenoxybenzyl), 4,61 (q, 1H, 2'H, *J* = 5,5 Hz), 4,01 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,63-3,72 (m, 1H, 5'CH₂), 3,52-3,58 (m, 1H, 5'CH₂)

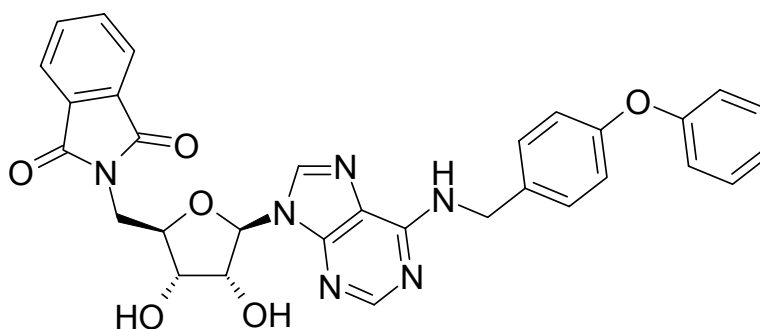
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 156,9, 155,2, 154,4, 152,3, 148,5, 139,8, 135,2, 129,9, 128,9, 123,1, 120,8, 118,6, 118,2, 87,9, 85,9, 73,5, 70,6, 61,6, 42,5



Elementaranalyse	%C ber.: 61,46	%C gef.: 61,44
	%H ber.: 5,16	%H gef.: 5,18
	%N ber.: 15,58	%N gef.: 15,23

Schmelzpt. 141 °C

5'-Desoxy-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)-5'-phthalimido-1-yladenosin (Templat I (62))



Herstellung Zu einer Lösung von 2 g (4,45 mmol) *N*⁶-(4-Phenoxybenzyl)adenosin in 31 ml frisch getrocknetem THF werden 2,92 g (11,13 mmol) Triphenylphosphin und 1,64 g (11,13 mmol) Phthalimid gegeben. Die Suspension wird auf -20 °C abgekühlt. Nach Zusatz von 1,94 g (11,13 mmol) Di-*tert*-butyl-azodicarboxylat wird die Suspension noch für 30 Minuten bei -20 °C gerührt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 90 Minuten zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingengt und in 10 ml Methanol aufgenommen. Nach eintägiger Lagerung im Kühlschrank fällt das Produkt aus.

Ausbeute 73% (1,880 g)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,38 (s, 1H, C8H), 8,35 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,01 (s, 1H, C2H), 7,84 (m, 5H, Phthalimido), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,11 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,5 Hz), 5,49 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,3 Hz), 5,30 (d, 1H, 2'OH, *J* = 6,3 Hz), 4,77 (q, 1H, 2'H, *J* = 5,9 Hz), 4,68 (bs, 2H, 4-Phenoxybenzyl), 4,27 (m, 1H, 3'H), 4,14 (m, 1H, 4'H), 3,94-4,01 (m, 1H, 5'CH₂), 3,83-3,90 (m, 1H, 5'CH₂)

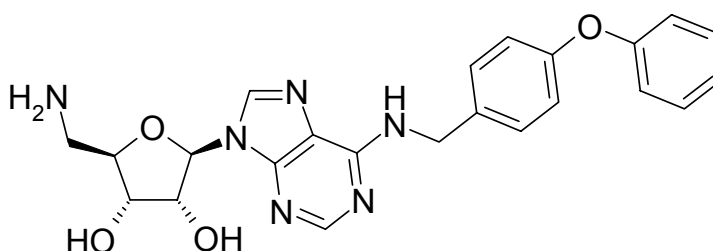


^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 167,7, 156,9, 155,1, 152,3, 134,3, 131,4, 129,8, 128,8, 123,1, 123,0, 123,8, 118,6, 118,1, 87,7, 81,2, 72,5, 71,4

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 579,1992 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 579,2004

Schmelzp. 202 °C

5'-Amino-5'-desoxy- N^6 -(4-phenoxybenzyl)adenosin (Templat I (63))



Herstellung Zu einer Lösung von 1,1 g (1,9 mmol) 5'-Desoxy- N^6 -(4-phenoxybenzyl)-5'-phthalimido-1-yladenosin in 130 ml EtOH werden 6 ml einer 33%-igen Methylaminlösung in EtOH hinzugefügt. Nach zwei Stunden zeigt eine Reaktionskontrolle mittels DC eine quantitative Umsetzung. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand über stark basischen Ionenaustauscher aufgereinigt.

Ausbeute 94% (801 mg)

^1H -NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) + 1 Tropfen D_2O = δ (ppm) 8,40 (s, 1H, C8H), 8,36 (bs, 1H, $N^6\text{H}$), 8,22 (s, 1H, C2H), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, 1'H), 4,72-4,66 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl- CH_2), 4,16 (m, 1H, 3'H), 3,88 (m, 1H, 4'H), 2,86-2,72 (m, 2H, 5' CH_2)

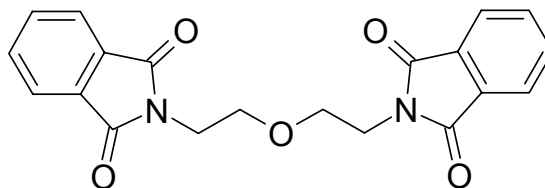
^{13}C -NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 156,9, 155,2, 154,3, 152,4, 140,2, 140,0, 135,2, 129,9, 128,8, 123,1, 118,6, 118,2, 87,4, 86,0, 73,0, 70,7, 43,7

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 449,1937 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 449,1956

Schmelzp. 147 °C



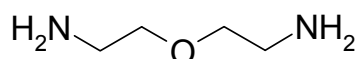
Bis(2-phthaloyl-1-ylethyl)ether (64)



Herstellung siehe Herstellung **65.1**

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO und 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 7,80-7,77 (m, 2H, Benzen), 7,69-7,66 (m, 2H, Benzen), 3,71-3,66 (m, 2H, Ethylen), 3,65-3,60 (m, 2H, Ethylen)

2-(2-Aminoethoxy)-ethylamin (65.1)



Herstellung Zu einer Lösung von 3,51 ml (30 mmol) 1-Chlor-2-(2-chlorethoxy)ethan in 300 ml DMF werden 22,2 g (120 mmol) Kaliumphthalimid hinzugefügt. Der Ansatz wird für 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension langsam eine leichte Rosafärbung annimmt. Nach dem Abkühlen wird die Suspension abgekühlt und auf Eis gegeben. Der Niederschlag wird über eine Glasfilter-Fritte abgesaugt und mit 70 ml wässriger NaOH-Lösung (c = 0,1 mol/l) gewaschen und anschließend im Teil-Vakuum getrocknet. In einem weiteren Schritt werden 5 g (13,7 mmol) 1-Phthaloyl-2-(2-phthaloyl-ethoxy)ethan in 200 ml 33%-iger methanolischer Methylamin-Lösung suspendiert und für fünf Stunden gerührt. Die resultierende klare Lösung wird vorsichtig am Rotationsverdampfer von überschüssigem Lösungsmittel befreit und der Rückstand in wenig demineralisiertem Wasser aufgenommen. Anschließende Elution über stark basischen Ionenaustauscher mit ansteigendem Methanol-Anteil führt zu dem gewünschten Diamin (eluiert bei Methanol:Wasser 1:8) nach Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum. Zur Lagerung des Diamins empfiehlt sich die lagerstabile Di-Hydrochlorid-Form. Dazu wird das Diamin in Ether gelöst und die Lösung anschließend im Eisbad gekühlt. Sofort nach beginnender Einleitung von Salzsäuregas fällt ein weißer feinkristalliner Niederschlag aus. Zur Freisetzung des



Diamines wird der Feststoff in wenig Methanol suspendiert und über stark basischen Ionenaustauscher mit Methanol eluiert.

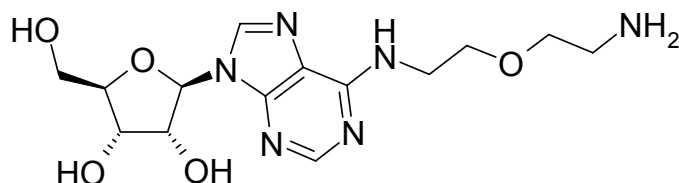
Ausbeute 48,7% (berrechnet für die Di-Hydrochlorid-Form)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO + 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 3,34 (t, 4H, J = 5,8 Hz, Ethylen), 2,65 (t, 4H, J = 5,6 Hz, Ethylen)

2-(2-Aminoethoxy)ethylamin Dihydrochlorid (65.2)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO und 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 3,95 (t, 4H, J = 4,6 Hz, Ethylen), 3,29 (t, 4H, J = 4,6 Hz, Ethylen)

N⁶-(2-[2-Aminoethoxy)-ethyl]adenosin (Templat III)



Herstellung Zu einer Lösung von 500 mg (1,74 mmol) 1-(6-Chloro-purin-9-yl)-β-D-1-deoxyribofuranose in 22,5 ml 1-Propanol werden 1,40 g (13,44 mmol) 2-(2-Aminoethoxy)ethylamin und 300 µl DIPEA hinzugefügt. Der Ansatz wird bei 60 °C für 12 Stunden gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie indiziert eine quantitative Umsetzung. Das Lösungsmittel wird weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand in wenig Methanol/Wasser (1:4) aufgenommen und über einen kurze Säule, befüllt mit stark basischem Ionenaustauscher, mit ansteigenden Methanol-Anteilen eluiert. Bei einer Elutionsmittelzusammensetzung von Methanol/Wasser 1:1 eluiert das gewünschte Amin. Die basischen Fraktionen werden vereint und überschüssiges Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute 87,7%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO + 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 7,82 (bs, 1H stark verbreitert, N⁶-H), 5,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H),

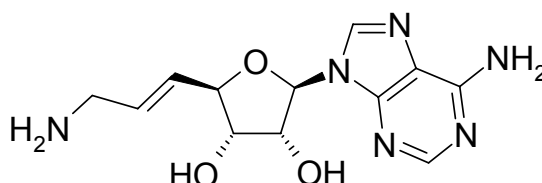


3,69-3,54 (m, 6H, 5'H überlagert Ethylen), 3,39 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz, Ethylen), 2,65 (m, 2H, Ethylen)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO und 1 Tropfen D_2O) = δ (ppm) 154,6, 152,2, 148,4, 139,7, 119,7, 87,9, 85,8, 73,4, 72,5, 70,5, 68,5, 61,5, 41,2 (ein Signal fehlt aufgrund von Peak-Überlappung)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 355,1730 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 355,1741

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(*E*)-3-Aminoprop-1-enyl]-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol (Templat IV)



Herstellung (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(*E*)-3-Aminoprop-1-enyl]-5-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)tetrahydrofuran-3,4-diol wurde entsprechend der Methode von Lerner et al.¹⁰² in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von Adenosin hergestellt.

Ausbeute 73% (bezogen auf den letzten Syntheseschritt)

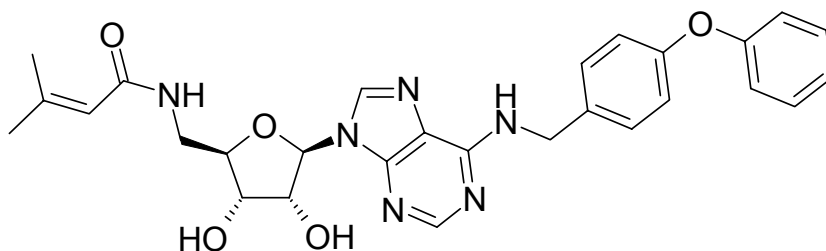
Reinheit HPLC = 98,3% (254 nm)

^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO + 1 Tropfen D_2O) δ (ppm) = 8,30 (bs, 1H, C8-H), 8,16 (bs, 1H, C2-H), 5,89 (m, 1H, 1'H), 5,79 (m, 2H, Propenyl- CH_2), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,31 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,59 (m, 1H, Propenyl-CH), 3,20 (m, 1H, 5'H)

^{13}C -NMR (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 156,1, 153,1, 149,7, 140,1, 132,4, 129,2, 119,2, 77,8, 84,4, 74,1, 73,2, 41,9



5'-Desoxy-5'-[(3,3-dimethyl)acrylamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (75)



Herstellung Nach AAV 3 aus entsprechend substituiertem Harz 74 und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

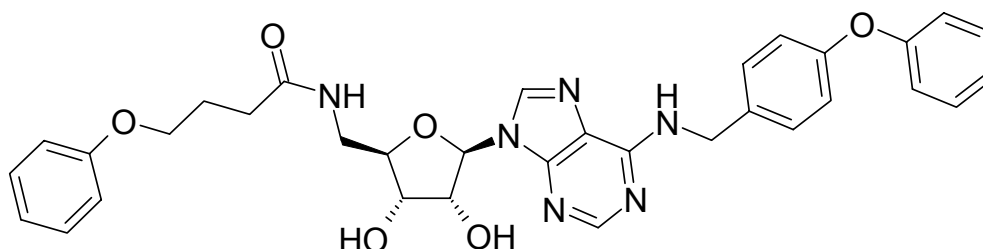
Ausbeute 99%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,2% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,43 (bs, 1H, N⁶H), 8,36 (s, 1H, C8H), 8,25 (s, 1H, C2H), 8,09 (t, 1H, Amido, J = 5,8 Hz), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, J = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, J = 6,6 Hz), 5,70 (bs, 1H, Acryl-CH), 5,32 (bs, 2H, 3'OH und 2'OH), 4,69 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,35-3,46 (m, 2H, 5'CH₂ überlappt H₂O), 2,08 (s, 3H, Methyl), 1,78 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 530,2278 [M + H]⁺ gef.: 530,2281

5'-Desoxy-5'-[(4-phenoxy)butanamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (76)



Herstellung Nach AAV 3 aus entsprechend substituiertem Harz 74 und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 98%

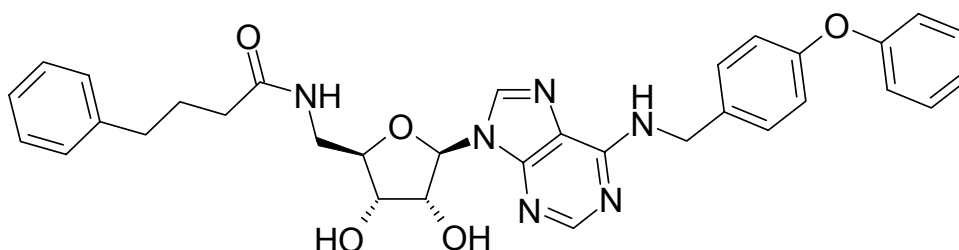


Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,44 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,36 (s, 1H, C8H), 8,28 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,24 (m, 2H, Phenoxy), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 6,89 (m, 3H, Phenoxy), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,43 (d, 1H, 3'OH, *J* = 5,6 Hz), 5,25 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,3 Hz), 4,70 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 3H, 4'H überlappt CH₂), 3,39-3,59 (m, 2H, 5'CH₂ überlappt H₂O), 2,31 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,3 Hz), 1,94 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 610,2540 [M + H]⁺ gef.: 610,2544

5'-Desoxy-5'-[(4-phenyl)butanamido]-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (77)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 100%

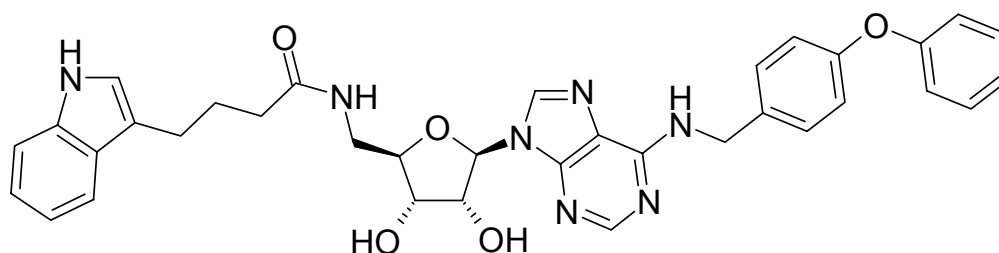
Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,43 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,36 (s, 1H, C8H), 8,19 (m, 2H, C2H überlappt Amido), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,24 (m, 2H, Phenyl), 7,08-7,16 (m, 4H, Phenyl überlappt 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 6,89 (m, 3H, Phenoxy), 5,85 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,4 Hz), 5,42 (d, 1H, 3'OH, *J* = 6,1 Hz), 5,26 (d, 1H, 2'OH, *J* = 4,6 Hz), 4,69 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,39-3,59 (m, 2H, 5'CH₂ überlappt H₂O), 2,54 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,7 Hz), 2,14 (t, 2H, CH₂, *J* = 7,4 Hz), 1,79 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 595,2669 [M + H]⁺ gef.: 595,2363



5'-Desoxy-5'-[(3-indolyl)butanamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (78)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

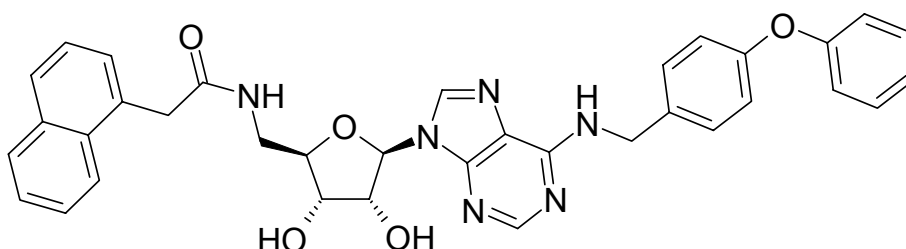
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,71 (s, 1H, Indol-NH), 8,42 (bs, 1H, N⁶H), 8,36 (s, 1H, C8-H), 8,21 (s, 1H, C2-H), 8,18 (t, 1H, Amido, J = 5,6 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,9 Hz, Indol), 7,36 (m, 5H, 4-Phenoxybenzyl und Indol), 7,08 (m, 1H, Indol), 7,02 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, J = 6,9 Hz), 6,96 (m, 5H, 4-Phenoxybenzyl und Indol), 5,86 (d, 1H, 1'H, J = 6,4 Hz), 5,44 (bs, 1H, 3'OH), 5,26 (bs, 1H, 2'OH), 4,70 (m, 3H, 2'H überlappt Benzyl-CH₂), 4,06 (m, 1H, 3'H), 3,98 (m, 1H, 4'H), 3,34-3,48 (m, 2H, 5'CH₂ überlappt H₂O), 2,66 (t, 2H, 5''CH₂, J = 7,4 Hz), 2,20 (t, 2H, 5''CH₂, J = 7,4 Hz), 1,87 (m, 2H, 5''CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 634,2814 [M + H]⁺ gef.: 634,2778

5'-Desoxy-5'-[(1-naphthyl)acetamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (79)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.



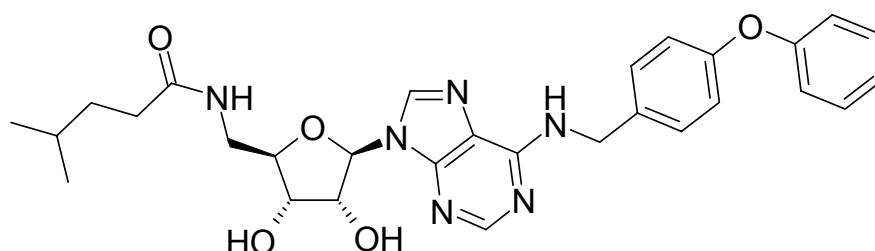
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,47 (t, 1H, Amido, J = 5,9 Hz), 8,42 (bs, 1H, N^6 H), 8,38 (s, 1H, C8H), 8,25 (s, 1H, C2H), 8,03 (m, 1H, Naphthyl), 7,90 (m, 1H, Naphthyl), 7,80 (m, 1H, Naphthyl), 7,49 (m, 2H, Naphthyl), 7,32-7,43 (m, 6H, 4-Phenoxybenzyl überlappt Naphthyl), 7,10 (m, 1H, 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,88 (d, 1H, 1'H, J = 6,1 Hz), 5,44 (d, 1H, 3'OH, J = 5,9), 5,24 (d, 1H, 2'OH, J = 4,6 Hz), 4,72 (m, 3H, 2'H überlappt Benzyl), 4,08 (m, 1H, 3'H), 3,98 (m, 1H, 4'H), 3,94 (s, 2H, CH₂) 3,40-3,50 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 617,2512 [M + H]⁺ gef.: 617,2495

5'-Desoxy-5'-[(4-methyl)pentanamido]- N^6 -(4-phenoxybenzyl)adenosin (**80** und über Festphasensynthese **119**)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 97% für **80** und 90% für **119**

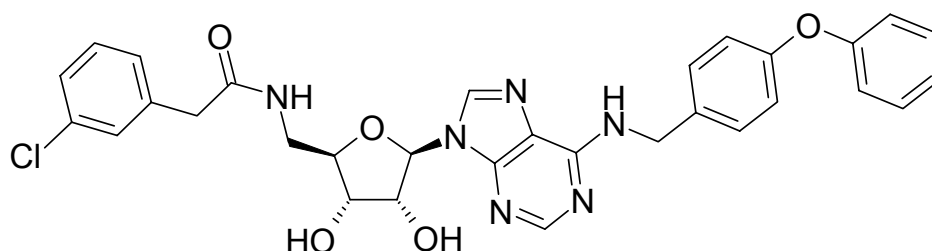
Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm) für **80** und 73% (254 nm) für **119**

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,44 (bs, 1H, N^6 H), 8,36 (s, 1H, C8H), 8,25 (s, 1H, C2H), 8,13 (t, 1H, Amido, J = 5,6 Hz), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, J = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,85 (d, 1H, 1'H, J = 6,4 Hz), 4,68 (m, 3H, 2'H überlappt Benzyl), 4,04 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,38-3,45 (m, 2H, 5'H überlagert von Wasser), 2,10 (t, 2H, CH₂, J = 8,0 Hz), 1,48 (m, 1H, CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,83 (d, 6H, CH₃, J = 6,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 547,2669 [M + H]⁺ gef.: 547,2692



5'-Desoxy-5'-[(3-chlorophenyl)acetamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (81)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 95%

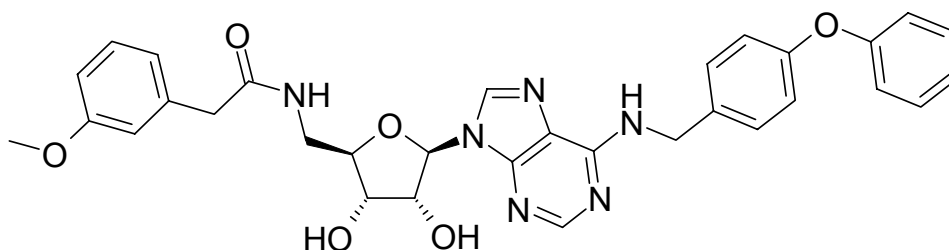
Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,42 (bs, 1H, N⁶H), 8,38 (m, 2H, C8H überlappt Amido), 8,25 (s, 1H, C2H), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,20 (m, 3H, Benzyl), 7,18 (m, 1H, Benzyl), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, $J = 7,4$ Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, $J = 5,9$ Hz), 4,68 (m, 3H, 2'H überlappt Benzyl), 4,07 (m, 1H, 3'H), 3,94 (m, 1H, 4'H), 3,48 (s, 2H, CH₂), 3,36-3,46 (m, 2H, 5'H überlagert von Wasser)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 601,1966

[M + H]⁺ gef.: 601,1957

5'-Desoxy-5'-[(3-methoxyphenyl)acetamido]-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (82)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 97%

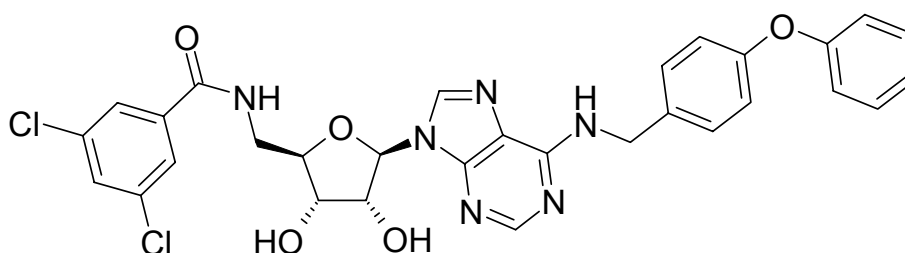


Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,42 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,34 (m, 2H, C8H überlappt Amido), 8,24 (s, 1H, C2H), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,17 (t, 1H, Methoxyphenyl, *J* = 7,9 Hz), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 6,89 (m, 3H, Phenoxy), 6,80 (m, 3H, Methoxyphenyl), 5,86 (d, 1H, 1'H, *J* = 6,1 Hz), 5,43 (bs, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 4,70 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl), 4,07 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,69 (s, 3H, Methoxy), 3,42 (s, 2H, CH₂), 3,31 (m, 2H, 5'H überlagert von Wasser)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 597,2462 [M + H]⁺ gef.: 597,2439

5'-Desoxy-5'-(3,5-dichlorbenzamido)-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (83)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 83%

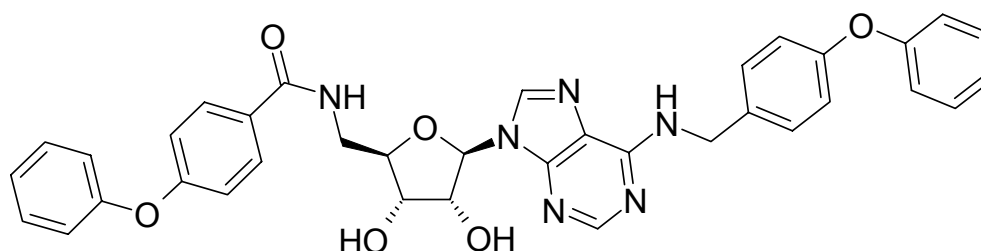
Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,88 (m, 1H, Amido), 8,39 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,37 (s, 1H, C8H), 8,15 (s, 1H, C2H), 7,86 (s, 1H, Phenyl), 7,85 (s, 1H, Phenyl), 7,80 (t, 1H, Phenyl, *J* = 1,9 Hz), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (m, 1H, 4-Phenoxybenzyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 5,46 (bs, 1H, 3'OH), 5,28 (bs, 1H, 2'OH), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, CH₂), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,07 (m, 1H, 4'H), 3,55-3,65 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 621,1447 [M + H]⁺ gef.: 621,1420



5'-Desoxy-5'-(4-phenoxybenzamido)-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (84)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (9,0 mg) Templat I.

Ausbeute 98%

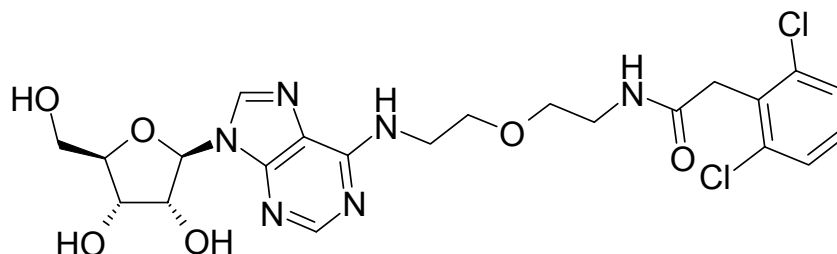
Reinheit HPLC nach MPLC = 92,3% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,62 (m, 1H, Amido), 8,39 (bs, 1H, N⁶H), 8,38 (s, 1H, C8H), 8,15 (s, 1H, C2H), 7,87 (d, 2H, 4-Phenoxyphenyl, $J = 8,9$ Hz), 7,43 (m, 2H, 4-Phenoxyphenyl), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,20 (t, 1H, Phenoxyphenyl, $J = 7,4$ Hz), 7,09 (m, 3H, 4-Phenoxybenzyl überlappt 4-Phenoxyphenyl), 7,01 (d, 2H, 4-Phenoxyphenyl, $J = 8,7$ Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, $J = 6,4$ Hz), 5,44 (bs, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 4,76 (t, 1H, 2'H, $J = 5,6$ Hz), 4,69 (bs, 2H, CH₂), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,60 (m, 2H, 5'CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 645,2462

[M + H]⁺ gef.: 645,2467

N⁶-(2-{2-[2-(2,6-Dichlorphenyl)acetamido]ethoxy}ethyl)adenosin (85)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat III.



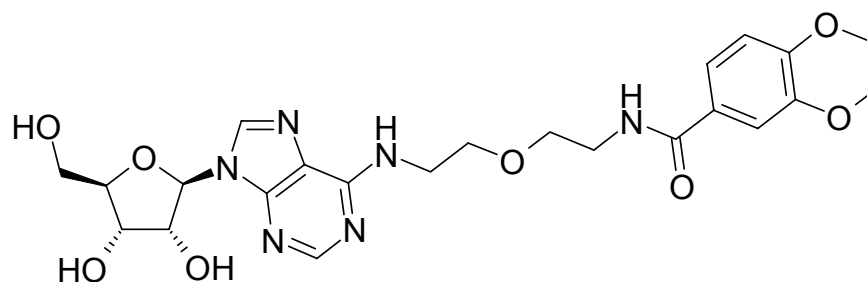
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 8,10 (m, 1H, Amido), 7,72 (bs, 1H, N⁶-H), 7,42 (m, 2H, Benzen), 7,29 (m, 1H, Benzen), 5,88 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, 1'H), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,12 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,80 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 3,70-3,58 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,47 (m, 2H, Ethylen), (Peak m, 2H, Ethylen ist überlagert von Wassersignal)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 541,1369 [M + H]⁺ gef.: 541,1387

N⁶-{2-[2-(3,4-Dimethoxybenzamido)ethoxy]ethyl}adenosin (86)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 83%

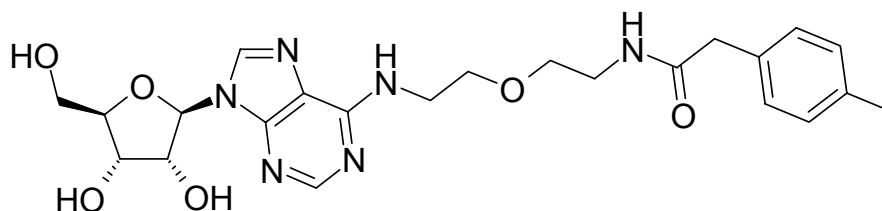
Reinheit HPLC = 99,8% (254nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (m, 2H, C8-H überlappt Amido), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 7,71 (bs, 1H, N⁶-H), 7,44 (m, 2H, Benzen), 6,98 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, Benzen), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 1'H), 5,37 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz, 3'OH), 5,32 (m, 1H, 5'OH), 5,11 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,14 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,79 (s, 3H, Methoxy), 3,78 (s, 3H, Methoxy), 3,70-3,60 (m, 4H, 5'H überlappt Ethylen), 3,55 (m, 2H, Ethylen), 3,40 (m, 2H, Ethylen) (Peak m, 2H, Ethylen überlagert von Wassersignal)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 519,2203 [M + H]⁺ gef.: 519,2226



***N*⁶-(2-{2-[2-(4-Methylphenyl)acetamido]ethoxy}ethyl)adenosin (87)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

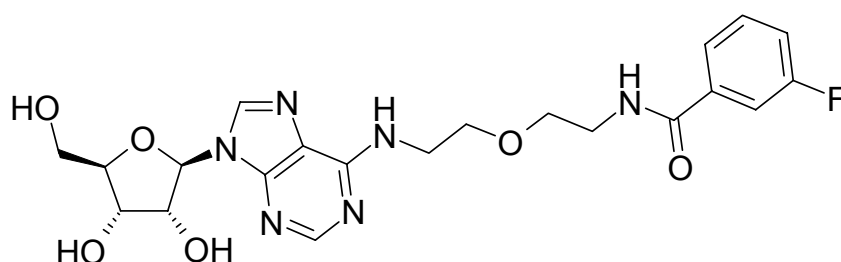
Ausbeute 100%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 7,98 (bs, 1H, *N*⁶-H), 7,69 (m, 1H, Amido), 7,10 (m, 2H, Benzen), 7,05 (m, 2H, Benzen), 5,88 (m, 1H, 1'H), 5,37 (m, 1H, 3'OH), 5,32 (m, 1H, 5'OH), 5,11 (m, 1H, 2'OH), 4,59 (m, 1H, 2'H), 4,14 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,51 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen und Benzyl-CH₂), 3,43 (m, 2H, Ethylen), 3,33 (m, 2H, Ethylen), 3,18 (m, 2H, Ethylen), 2,23 (s, 3H, Methyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 487,2305 [M + H]⁺ gef.: 487,2295

***N*⁶-(2-{2-[2-(3-Fluorbenzamido)ethoxy]ethyl}adenosin (88)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 96%

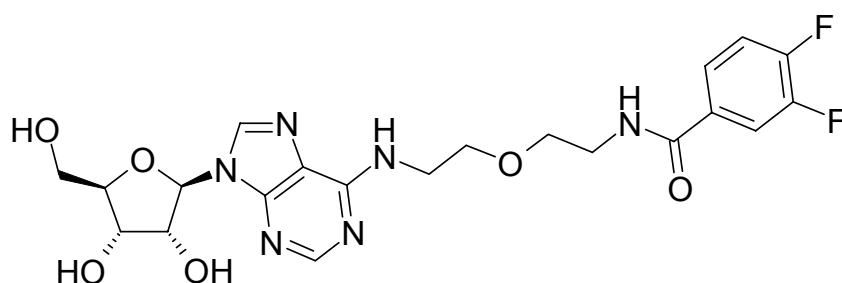
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,6% (254 nm)



¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,57 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 7,74-7,67 (m, 2H, N^6 -H überlappt Benzen), 7,63 (m, 1H, Benzen), 7,50 (m, 1H, Benzen), 7,36 (m, 1H, Benzen), 5,88 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,39 (m, 1H, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,53 (m, 8H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,43 (m, 2H, Ethylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 499,1717 [M + H]⁺ gef.: 499,1743

N^6 -{2-[2-(3,4-Difluorbenzamido)ethoxy]ethyl}adenosin (89)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 100%

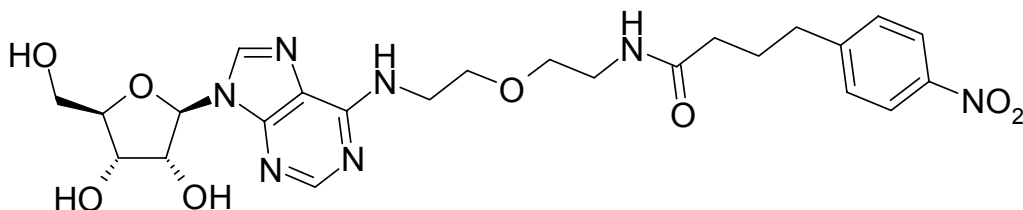
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,59 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 8,10 (bs, 1H, N^6 -H), 7,88 (m, 1H, Benzen), 7,72 (m, 1H, Benzen), 7,53 (m, 1H, Benzen), 5,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,69-3,61 (m, 4H, 5'H überlappt Ethylen), 3,55 (m, 2H, Ethylen), 3,42 (m, 2H, Ethylen). Zwei Ethylen-Protonen fehlen aufgrund von Peaküberlappung mit Wasser.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 495,1804 [M + H]⁺ gef.: 495,1778



***N*⁶-(2-{2-[4-(4-Nitrophenyl)butanamido]ethoxy}ethyl)adenosin (90)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

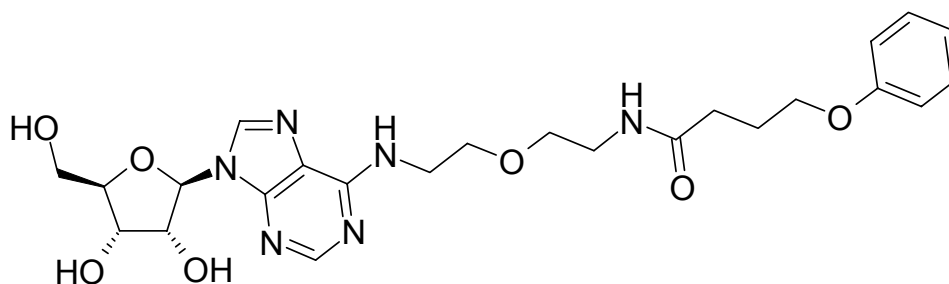
Ausbeute 95%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 8,14 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Benzen), 7,81 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, Amido), 7,70 (bs, 1H, *N*⁶-H), 7,46 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, Benzen), 5,88 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1'H), 5,38 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,70-3,53 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,44 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, Ethylen), 3,20 (m, 2H, Ethylen überlagert von Wasser-Peak), 2,69 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, Butanamid), 2,09 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, Butanamid), 1,82 (m, 2H, Butanamid)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 546,2312 [M + H]⁺ gef.: 546,2338

***N*⁶-(2-{2-[4-(Phenoxy)butanamido]ethoxy}ethyl)adenosin (91)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.



Ausbeute 98%

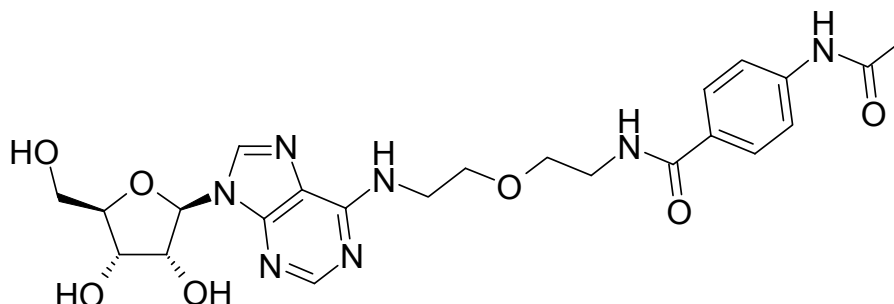
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,86 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 7,70 (bs, 1H, N⁶-H), 7,26 (m, 2H, Phenoxy), 6,90 (m, 3H, Phenoxy), 5,88 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,39 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, J = 4,7 Hz, 2'OH), 4,59 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,94 (m, 3H, 4'H überlappt Butanamid), 3,70-3,52 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,43 (t, 2H, J = 5,9 Hz, Ethylen), 3,21 (m, 2H, Ethylen überlagert von Wasser-Peak), 2,24 (t, 2H, J = 7,4 Hz, Butanamid), 1,91 (m, 2H, Butanamid)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 517,2411

[M + H]⁺ gef.: 517,2442

N⁶-{2-[2-(4-Acetamido-benzamido)ethoxy]ethyl}adenosin (92)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 93,5% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,09 (s, 1H, Acetamido), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,32 (t, 1H, J = 4,6 Hz, Amido), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Benzen), 7,73 (bs, 1H, N⁶-H), 7,62 (d, 2H, J = 8,6 Hz, Benzen), 5,88 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,39 (m, 1H, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,83-3,52 (m, 8H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,41 (m, 2H, Ethylen), 2,06 (s, 3H, Acetyl)

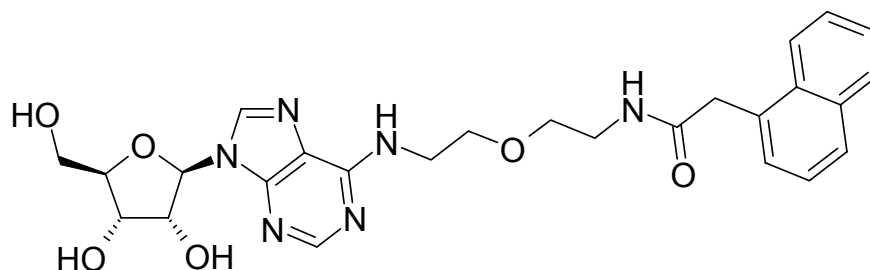


HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 538,2026

[M + H]⁺ gef.: 538,2052

***N*⁶-(2-{2-[2-(1-Naphthyl)acetamido]ethoxy}ethyl)adenosin (93)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 98%

Reinheit HPLC = 97,4% (254 nm)

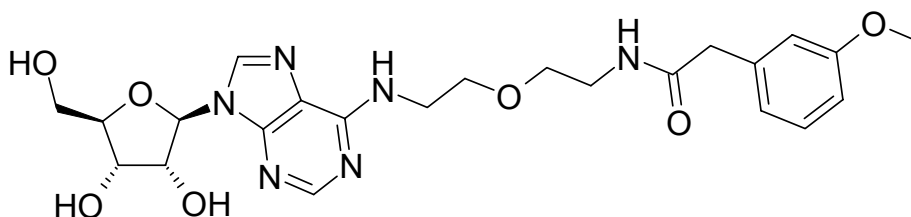
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 8,17 (m, 1H, Amido), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, Naphthyl), 7,89 (m, 1H, Naphthyl), 7,79 (m, 1H, Naphthyl), 7,71 (bs, 1H, *N*⁶-H), 7,49 (m, 2H, Naphthyl), 7,41 (m, 2H, Naphthyl), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1'H), 5,40 (m, 1H, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,14 (m, 1H, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,90 (s, 2H, Methylen), 3,71-3,51 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,46 (m, 2H, Ethylen), 3,24 (m, 2H, Ethylen überlagert von Wasser-Peak)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 523,2305

[M + H]⁺ gef.: 523,2288

***N*⁶-(2-{2-[2-(4-Methoxyphenyl)acetamido]ethoxy}ethyl)adenosin (94)**





Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

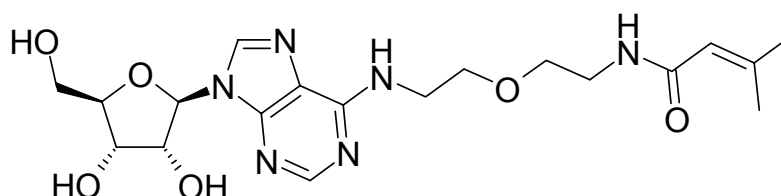
Ausbeute 89%

Reinheit HPLC = 99,3% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 8,03 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 7,70 (bs, 1H stark verbreitert, N⁶-H), 7,17 (t, 1H, J = 7,8 Hz, Benzen), 6,83-6,75 (m, 3H, Benzen), 5,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,37 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, J = 4,6 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,72 (s, 3H, Methoxy), 3,69-3,52 (m, 6H, 5'H überlagert Ethylen), 3,45 (t, 2H, J = 5,8 Hz, Ethylen), 3,37 (s, 2H, Methylen), 3,12 (m, 2H, Ethylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 503,2254 [M + H]⁺ gef.: 503,2273

N⁶-{2-[2-(3,3-Dimethylacrylamido)ethoxy]ethyl}adenosin (95)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 7,72 (m, 2H, Amido überlappt N⁶-H), 5,89 (d, 1H, J = 6,0 Hz, 1'H), 5,65 (s, 1H; Acryl-CH), 5,38 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 3'OH), 5,34 (m, 1H, 5'OH), 5,12 (d, 1H, J = 4,7 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,52 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,45 (t, 2H, J = 5,8 Hz, Ethylen), 3,22 (m, 2H, Ethylen), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,77 (m, 3H, CH₃)

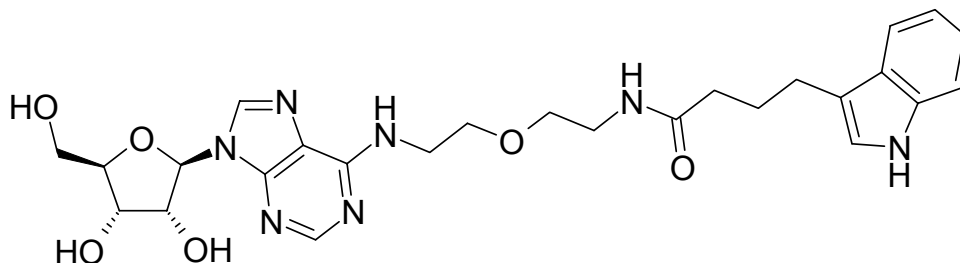


HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 437,2149

[M + H]⁺ gef.: 437,2164

N⁶-(2-{2-[4-(3-Indolyl)-butanamido]ethoxy}ethyl)adenosin (96 und 270)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,70 (s, 1H, Indol-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,79 (m, 1H, Amido), 7,70 (bs, 1H, N⁶-H), 7,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz, Indolyl), 7,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Indolyl), 7,08 (m, 1H, Indolyl), 7,04 (m, 1H, Indolyl), 6,95 (m, 1H, Indolyl), 5,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,38 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 3'OH), 5,34 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (m, 1H, 2'OH), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,70-3,52 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,44 (t, 2H, J = 5,9 Hz, Ethylen), 3,20 (m, 2H, Ethylen), 2,66 (t, 2H, J = 7,3 Hz, Butyryl), 2,14 (m, 2H, Butyryl), 1,85 (m, 2H, Butyryl)

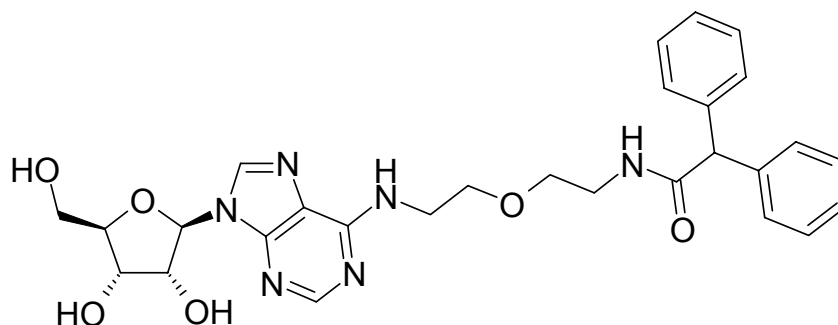
HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 540,2571

[M + H]⁺ gef.: 540,2595



***N*⁶-(2-{2-[2-(1,1'-Diphenyl)acetamido]ethoxy}-ethyl)adenosin (97)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

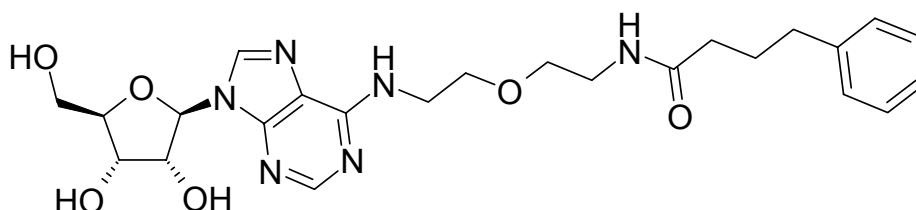
Ausbeute 90%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,42 (bs, 1H, *N*⁶H), 8,38 (m, 2H, C8H überlappt Amido), 8,25 (s, 1H, C2H), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,20 (m, 3H, Benzyl), 7,18 (m, 1H, Benzyl), 7,10 (t, 1H, 4-Phenoxybenzyl, *J* = 7,4 Hz), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, 1'H, *J* = 5,9 Hz), 4,68 (m, 3H, 2'H überlappt Benzyl), 4,07 (m, 1H, 3'H), 3,94 (m, 1H, 4'H), 3,48 (s, 2H, CH₂), 3,36-3,46 (m, 2H, 5'H überlagert von Wasser)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 549,2462 [M + H]⁺ gef.: 549,2486

***N*⁶-(2-[2-(4-Phenylbutanamido)ethoxy]ethyl)adenosin (98)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 89%

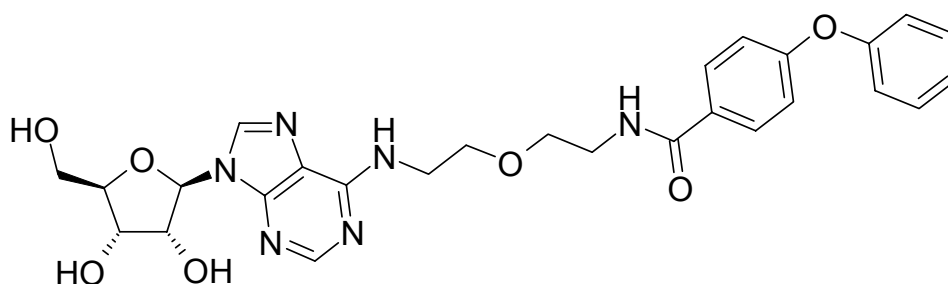


Reinheit HPLC nach MPLC = 99,5% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,20 (bs, 1H, C2-H), 7,79 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, Amido), 7,70 (bs, 1H, N⁶-H), 7,26 (m, 2H, Benzen), 7,16 (m, 3H, Benzen), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 1'H), 5,38 (m, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,83-3,75 (m, 2H, Butyryl), 3,70-3,53 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,45 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, Ethylen), 3,19 (m, 2H, Ethylen), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, Butyryl), 2,08 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, Butyryl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 501,2462 [M + H]⁺ gef.: 501,2437

N⁶-(2-[2-(4-Phenoxybenzamido)ethoxy]ethyl)adenosin (99)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

Ausbeute 89%

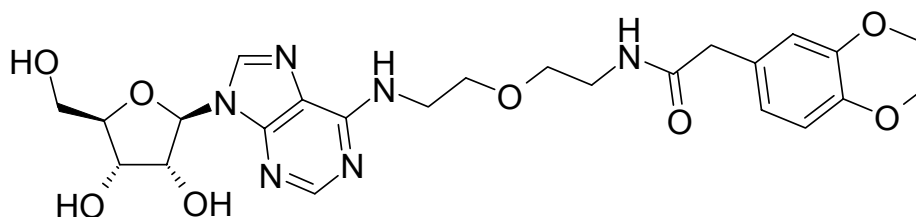
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,41 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, Amido), 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Benzen), 7,73 (bs, 1H, N⁶-H), 7,43 (m, 2H, Benzen), 7,20 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, Benzen), 7,08 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Benzen), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Benzen), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 1'H), 5,38 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, 2'OH), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,83-3,53 (m, 8H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,42 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, Ethylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 551,2254 [M + H]⁺ gef.: 551,2246



***N*⁶-(2-[2-(3,4-Dimethoxyphenylacetamido)ethoxy]ethyl}adenosin (100)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat **III**.

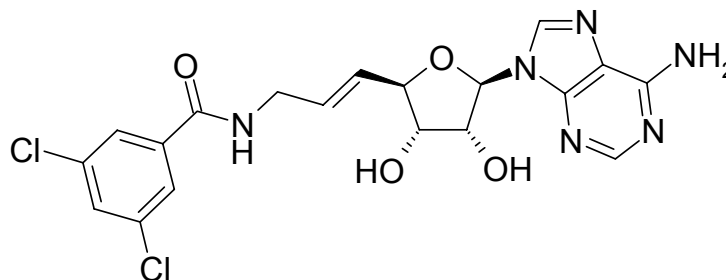
Ausbeute 100%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,41 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, Amido), 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Benzen), 7,73 (bs, 1H, N⁶-H), 7,43 (m, 2H, Benzen), 7,20 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, Benzen), 7,08 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Benzen), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Benzen), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 1'H), 5,38 (d, 2H, *J* = 6,1 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, 2'OH), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,83-3,53 (m, 8H, 5'H überlappt Ethylen und Wasser), 3,42 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, Ethylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 533,2360 [M + H]⁺ gef.: 533,2377

***N*-{(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-3,5-dichlorbenzamid (101)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.



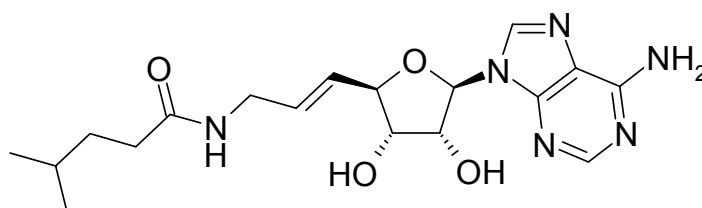
Ausbeute 97%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,87 (m, 1H, Amido), 8,30 (bs, 1H, C8-H), 8,08 (bs, 1H, C2-H), 7,89 (m, 2H, Benzen), 7,80 (m, 1H, Benzen), 7,22 (bs, 2H, Amino), 5,89 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,81 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,93 (m, 2H,)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 465,0845 [M + H]⁺ gef.: 465,0821

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-4-methylpentanamid (102; über Festphasensynthese 123)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**, bzw. aus **116** nach Caddick et al.¹⁰⁸ und 2-Iodpropan zu entsprechend substituiertem **117** gefolgt von **AAV 3** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 84% für **102** und 72% für **123**

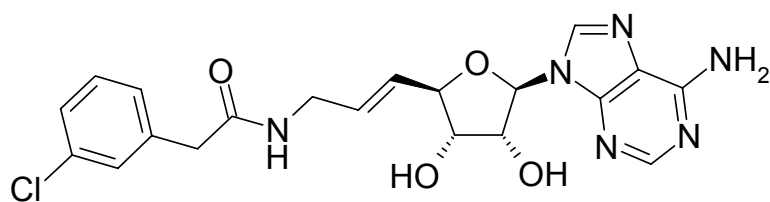
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm) für **102** und 83% für **123** (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,27 (bs, 1H, C8-H), 8,14 (bs, 1H, C2-H), 7,90 (t, 1H, *J* = 5,0 Hz, Amido), 7,22 (bs, 2H, Amino), 5,88 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 1'H), 5,72 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,46 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, 3'OH), 5,23 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, 2'OH), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,68 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 2,08 (m, 2H, iso-Hexyl-CH₂), 1,48 (m, 1H, iso-Hexyl-CH), 1,39 (m, 2H, iso-Hexyl-CH₂), 0,84 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, iso-Hexyl-CH₃)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 391,2094 [M + H]⁺ gef.: 391,2096



***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-2-(3-chlorophenyl)acetamid (103)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

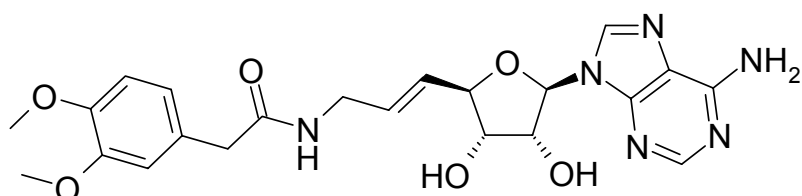
Ausbeute 73%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,4% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8.28 (bs, 1H, C8-H), 8.21 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz, Amido), 8.16 (bs, 1H, C2-H), 7.32 (m, 4H, Benzen), 7.23 (m, 2H, Amino), 5.88 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 1'H), 5.81-5.67 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5.48 (m, 1H, 3'OH), 5.24 (d, 1H, 2'OH), 4.65 (m, 1H, 2'H), 4.30 (m, 1H, 3'H), 4.09 (m, 1H, 4'H), 3.71 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 3.50 (s, 2H, Benzyl-CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 445,1391 [M + H]⁺ gef.: 445,1405

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamid (104)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 100%

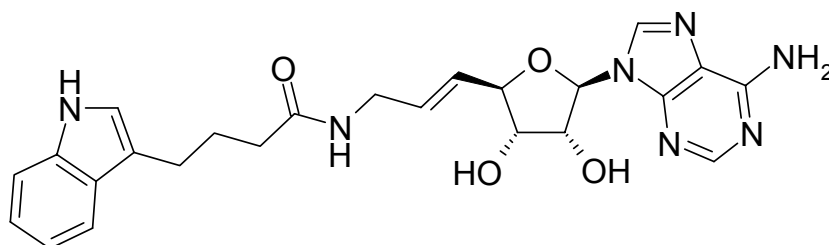
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)



¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,27 (bs, 1H, C8-H), 8,16 (bs, 1H, C2-H), 8,06 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz, Amido), 7,23 (m, 2H, Amino), 6,85 (m, 2H, Benzen), 6,76 (m, 1H, Benzen), 5,88 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 1'H), 5,81-5,67 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,48 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, 3'OH), 5,24 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, 2'OH), 4,64 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 8H, Propenyl-CH überlappt 5'H und Methoxy), 3,36 (s, 2H, Benzyl-CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 471,1992 [M + H]⁺ gef.: 471,2005

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-4-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (105)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 98%

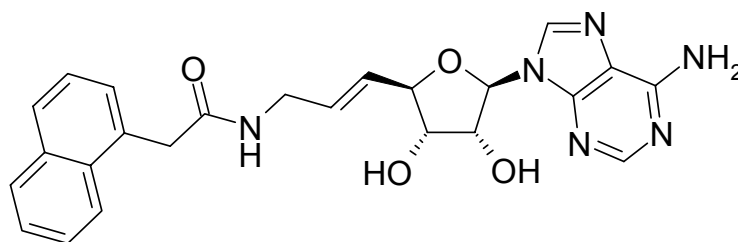
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 10,70 (m, 1H, Indol-NH), 8,28 (bs, 1H, C8-H), 8,15 (bs, 1H, C2-H), 7,92 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz, Amido), 7,49 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, Indol), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Indol), 7,23 (bs, 2H, Amino), 7,09 (m, 1H, Indol), 7,04 (m, 1H, Indol), 6,95 (m, 1H, Indol), 5,89 (d, 1H, *J* = 5,1 Hz, 1'H), 5,82-5,68 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,47 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, 3'OH), 5,23 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, 2'OH), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,71 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 2,66 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, Butyryl-CH₂), 2,16 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, Butyryl-CH₂), 1,87 (m, 2H, Butyryl-CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 478,2203 [M + H]⁺ gef.: 478,2220



***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-2-(1-naphthyl)acetamid (106)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

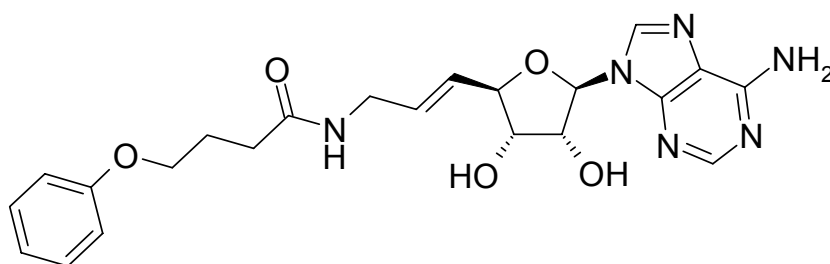
Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,1% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (m, 2H, C8-H überlappt Amido), 8,17 (bs, 1H, C2-H), 8,01 (m, 1H, Naphthyl), 7,90 (m, 1H, Naphthyl), 7,80 (m, 1H, Naphthyl), 7,49 (m, 2H, Naphthyl), 7,42 (m, 2H, Naphthyl), 7,24 (bs, 2H, Amino), 5,89 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, 1'H), 5,82-5,68 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,51 (m, 1H, 3'OH), 5,27 (m, 1H, 2'OH), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,92 (s, 1H, Naphthyl-CH₂), 3,73 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 461,1937 [M + H]⁺ gef.: 461,1947

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-4-phenoxybutanamid (107)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.



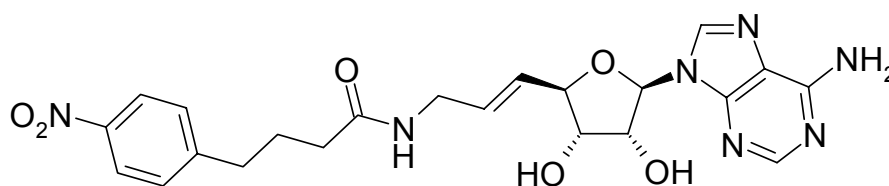
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H, C8-H), 8,16 (bs, 1H, C2-H), 7,99 (t, 1H, J = 5,3 Hz, Amido), 7,29-7,21 (m, 4 H, Phenoxy überlappt Amino), 6,91 (m, 3H, Phenoxy), 5,89 (d, 1H, J = 5,1 Hz, 1'H), 5,83-5,66 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,48 (d, 1H, J = 5,8 Hz, 3'OH), 5,25 (m, 1H, J = 5,7 Hz, 2'OH), 4,67 (m, 1H, 2'H), 4,31 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,95 (t, 2H, J = 6,4 Hz, Butyryl), 3,72 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 2,27 (t, 2H, J = 7,4 Hz, Butyryl), 1,94 (m, 2H, Butyryl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 455,2043 [M + H]⁺ gef.: 455,2018

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-4-(4-nitrophenyl)butanamid (108)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 90%

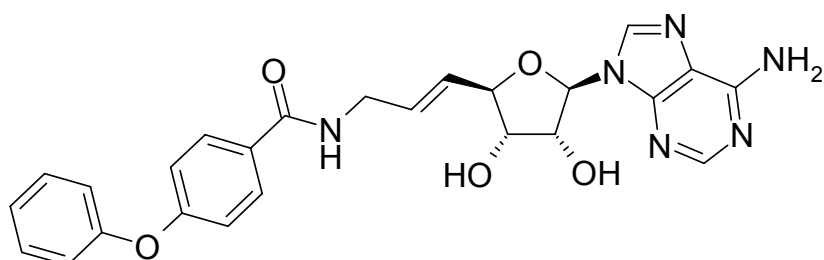
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H, C8-H), 8,13 (m, 3H, C2-H überlappt Benzen), 7,94 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido), 7,48 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Benzen), 7,22 (bs, 2 H, Amino), 5,88 (d, 1H, J = 4,8 Hz, 1'H), 5,82-5,66 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz, 3'OH), 5,24 (d, 1H, J = 5,3 Hz, 2'OH), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,70 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 2,70 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Butyryl), 2,12 (t, 2H, J = 7,4 Hz, Butyryl), 1,84 (m, 2H, Butyryl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 484,1945 [M + H]⁺ gef.: 484,1958



***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-4-phenoxybenzamid (109)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

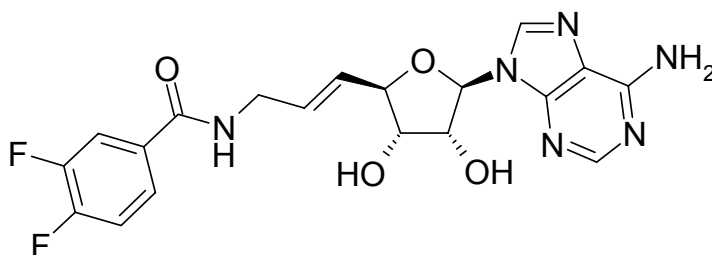
Ausbeute 92%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,6% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,63 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, Amido), 8,32 (bs, 1H, C8-H), 8,06 (bs, 1H, C2-H), 7,91 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz, 4-Phenoxyphenyl), 7,45 (m, 2H, 4-Phenoxyphenyl), 7,29 (bs, 2 H, Amino), 7,22(t, 1H, *J* = 6,9 Hz, 4-Phenoxyphenyl), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, 4-Phenoxyphenyl), 7,04 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz, 4-Phenoxyphenyl), 5,91-5,76 (m, 3H, 1'H überlappt Propenyl-CH₂), 5,54 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, 3'OH), 5,33 (m, 1H, *J* = 5,7 Hz, 2'OH), 4,70 (m, 1H, 2'H), 4,34 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,91 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 489,1886 [M + H]⁺ gef.: 489,1904

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-3,4-difluorbenzamid (110)**





Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

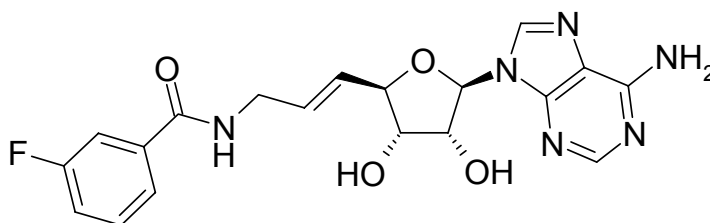
Ausbeute 82%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,75 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 8,29 (bs, 1H, C8-H), 8,06 (bs, 1H, C2-H), 7,90 (m, 1H, Benzen), 7,76 (m, 1H, Benzen), 7,55 (m, 1H, Benzen), 7,22 (bs, 2 H, Amino), 5,90-5,75 (m, 3H, 1'H überlappt Propenyl-CH₂), 5,47 (d, 1H, J = 5,8 Hz, 3'OH), 5,26 (m, 1H, J = 5,6 Hz, 2'OH), 4,70 (m, 1H, 2'H), 4,33 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,92 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 433,1436 [M + H]⁺ gef.: 433,1447

***N*-{(E)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-3-fluorbenzamid (111)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,74 (t, 1H, J = 5,7 Hz, Amido), 8,29 (bs, 1H, C8-H), 8,07 (bs, 1H, C2-H), 7,72 (d, 1H, J = 6,9 Hz, Benzen), 7,65 (d, 1H, J = 8,9 Hz, Benzen), 7,53 (m, 1H, Benzen), 7,38 (m, 1H, Benzen), 7,23 (bs, 2 H, Amino), 5,91-5,77 (m, 3H, 1'H überlappt Propenyl-CH₂), 5,46 (d, 1H, J = 5,8 Hz, 3'OH), 5,27 (m, 1H, J = 5,6 Hz, 2'OH), 4,70 (m, 1H, 2'H), 4,34 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,93 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

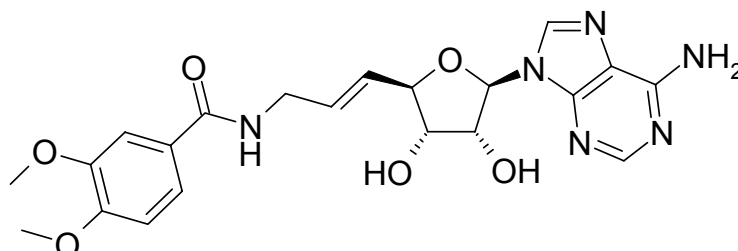


HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 415,1530

[M + H]⁺ gef.: 415,1555

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl]-3,4-dimethoxybenzamid (112)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 87,8% (254 nm)

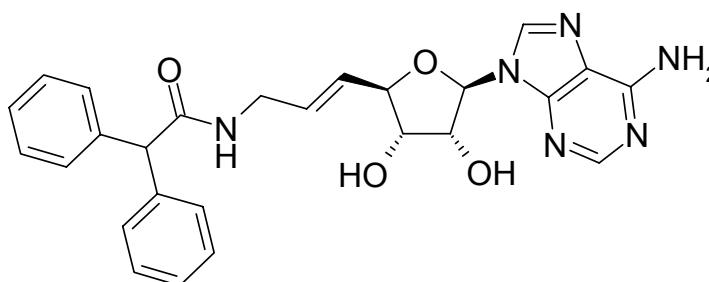
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,49 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, Amido), 8,29 (bs, 1H, C8-H), 8,08 (bs, 1H, C2-H), 7,48 (m, 2H, Benzen), 7,21 (bs, 2H, Amino), 7,00 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, Benzen), 5,89-5,76 (m, 3H, 1'H überlappt Propenyl-CH₂), 5,47 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, 3'OH), 5,26 (m, 1H, *J* = 5,8 Hz, 2'OH), 4,68 (m, 1H, 2'H), 4,33 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,90 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 3,80 (s, 3H, Methoxy), 3,79 (s, 3H, Methoxy)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 457,1836

[M + H]⁺ gef.: 457,1814

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl]-2,2-diphenylacetamid (113)**





Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

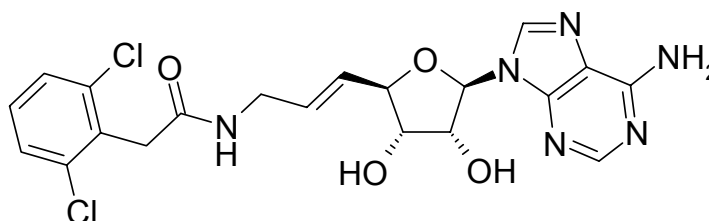
Ausbeute 84%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,40 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, Amido), 8,23 (bs, 1H, C8-H), 8,14 (bs, 1H, C2-H), 7,30-7,18 (m, 12 H, Phenyl überlappt Amino), 5,87 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz, 1'H), 5,81-5,68 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,47 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, 3'OH), 5,22 (m, 1H, *J* = 5,6 Hz, 2'OH), 4,95 (s, 1H, Diphenylmethyl), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,28 (m, 1H, 3'H), 4,06 (m, 1H, 4'H), 3,74 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 487,2094 [M + H]⁺ gef.: 487,2065

***N*-{(E)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-2,6-dichlorphenylacetamid (114)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 83%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H, C8-H), 8,21 (t, 1H, *J* = 5,3 Hz, Amido), 8,10 (bs, 1H, C2-H), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Benzen), 7,30 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, Benzen), 7,23 (bs, 2 H, Amino), 5,90 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz, 1'H), 5,85-5,68 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,48 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, 3'OH), 5,25 (m, 1H, *J* = 5,7 Hz, 2'OH), 4,65 (m, 1H, 2'H), 4,32 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,82 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 3,73 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H)

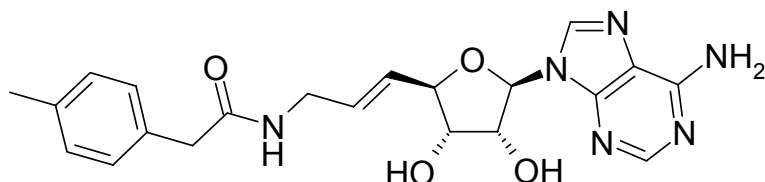


HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 479,1001

[M + H]⁺ gef.: 479,1020

***N*}-{(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-2-(4-methylphenyl)acetamid (115)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **IV**.

Ausbeute 63%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

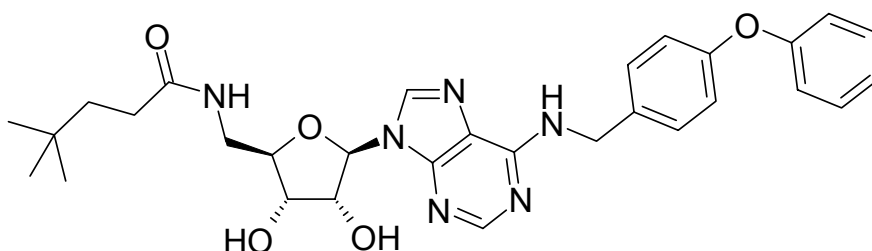
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,29 (bs, 1H, C8-H), 8,16 (bs, 1H, C2-H), 8,11 (t, 1H, *J* = 5,5, Amido), 7,23 (bs, 2 H, Amino), 7,12 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Benzen), 7,01 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, Benzen), 5,88 (d, 1H, *J* = 4,9 Hz, 1'H), 5,79-5,67 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,48 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, 3'OH), 5,24 (m, 1H, *J* = 5,7 Hz, 2'OH), 4,64 (m, 1H, 2'H), 4,29 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,69 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 3,36 (s, 2H, Benzyl-CH₂ überlappt Wasser), 2,25 (s, 3H, CH₃)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 425,1937

[M + H]⁺ gef.: 425,1912

5'-Desoxy-5'-[4,4-dimethylpentanamido]-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (118)





Herstellung Aus **116** nach Caddick et al.¹⁰⁸ und 2-Iod-2-methyl-propan zu entsprechend substituiertem **117** gefolgt von **AAV 3** und 0,02 mmol (7,1 mg) Templat I.

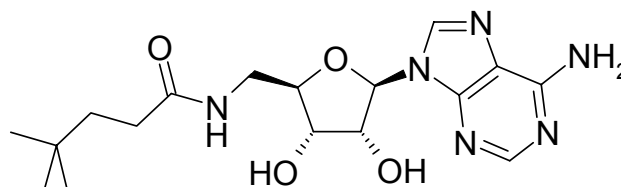
Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (bs, 1H, N⁶H), 8,35 (s, 1H, C8H), 8,24 (bs, 1H, C2H), 8,12 (t, 1H, J = 5,8 Hz, Amido), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, J) 7,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 1'H), 5,40 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 3'OH), 5,18 (d, 1H, J = 4,7 Hz, 2'OH), 4,73-4,65 (m, 3H, 2'H überlappt 4-Phenoxybenzyl), 4,05 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,43-3,32 (m, 2H, 5'H), 2,09 (m, 2H, Methylen), 1,41 (m, 2H, Methylen), 0,84 (s, 9H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 561,2825 [M + H]⁺ gef.: 561,2834

5'-Desoxy-5'-[4,4-dimethylpentanamido]adenosin (**120**)



Herstellung Aus **116** nach Caddick et al.¹⁰⁸ und 2-Iod-2-methyl-propan zu entsprechend substituiertem **117** gefolgt von **AAV 3** und 0,02 mmol (5,3 mg) Templat II.

Ausbeute 67%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,31 (s, 1H, C8H), 8,16 (bs, 1H, C2H), 8,14 (t, 1H, J = 5,8 Hz, Amido), 7,28 (s, 2H, Amino), 5,84 (d, 1H, J = 6,0 Hz, 1'H), 5,39 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 3'OH), 5,18 (d, 1H, J = 4,6 Hz, 2'OH), 4,66 (m, 1H, 2'H), 4,04 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,46-3,33 (m, 2H, 5'H), 2,13 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Pentanoyl), 1,50 (m, 1H, Pentanoyl), 1,40 (m, 2H, Pentanoyl), 0,84 (d, 6H, J = 6,6 Hz, CH₃)

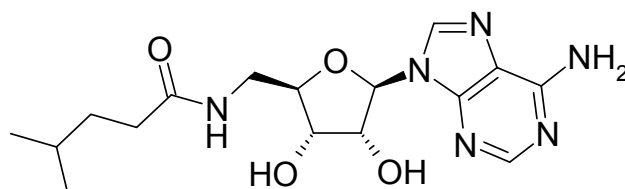


HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 379,2094

[M + H]⁺ gef.: 379,2123

5'-Desoxy-5'-[4-methylpentanamido]adenosin (121)



Herstellung Aus **116** nach Caddick et al.¹⁰⁸ und 2-Iod-propan zu entsprechend substituiertem **117** gefolgt von **AAV 3** und 0,02 mmol (5,3 mg) Templat II.

Ausbeute 75%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,8% (254 nm)

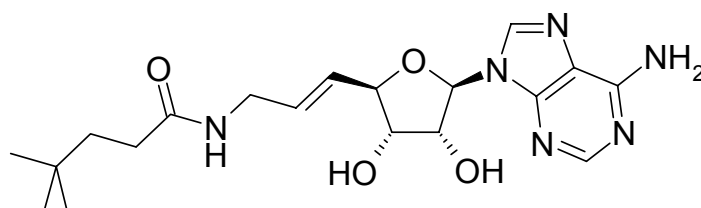
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,31 (s, 1H, C8H), 8,16 (bs, 1H, C2H), 8,14 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz, Amido), 7,28 (s, 2H, Amino), 5,84 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1'H), 5,39 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz, 3'OH), 5,18 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, 2'OH), 4,66 (m, 1H, 2'H), 4,04 (m, 1H, 3'H), 3,95 (m, 1H, 4'H), 3,46-3,33 (m, 2H, 5'H), 2,13 (t, 2H, *J* = 7,7 Hz, Pentanoyl), 1,50 (m, 1H, Pentanoyl), 1,40 (m, 2H, Pentanoyl), 0,84 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz, CH₃)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 365,1937

[M + H]⁺ gef.: 365,1970

N-{(E)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-4,4-dimethylpentanamid (122)





Herstellung Aus **116** nach Caddick et al.¹⁰⁸ und 2-Iod-2-methyl-propan zu entsprechend substituiertem **117** gefolgt von **AAV 3** und 0,02 mmol (5,8 mg) Templat **II**.

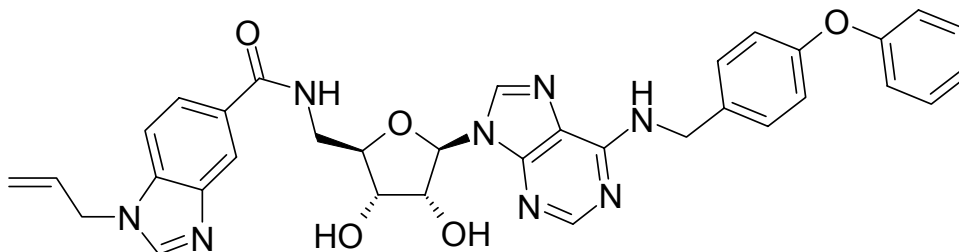
Ausbeute 83%

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H, C8-H), 8,16 (bs, 1H, C2-H), 7,91 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido), 7,22 (bs, 2 H, Amino), 5,89 (d, 1H, J = 5,0 Hz, 1'H), 5,81-5,65 (m, 2H, Propenyl-CH₂), 5,49 (m, 1H, 3'OH), 5,26 (m, 1H, 2'OH), 4,66 (m, 1H, 2'H), 4,30 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,68 (m, 2H, Propenyl-CH überlappt 5'H), 2,95 (m, 2H, CH₂), 1,41 (m, 2H, CH₂), 0,85 (m, 9H, CH₃)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 405,2250 [M + H]⁺ gef.: 405,2260

5'-Desoxy-5'-[5-(1-prop-2-enyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (130)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Allylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 100% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

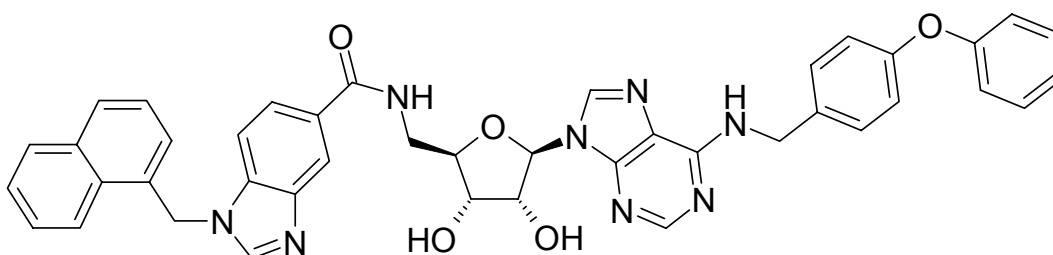


¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,66 (t, 1H, J = 6,1 Hz, Amido-NH), 8,38 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,32 (s, 1H, Amidino-CH), 8,26 (s, 1H, C2-H), 8,20 (s, 1H, Benzen), 7,81 (dd, 1H, J = 1,5/8,7 Hz, Benzen), 7,60 (d, 1H, J = 8,7, Benzen), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 6,11-5,99 (m, 1H, Allyl), 5,87 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,21 (dd, 1H, J = 1,4/10,2 Hz, Allyl), 5,10 (dd, 1H, J = 1,4/17,4 Hz, Allyl), 4,95 (d, 2H, J = 5,6 Hz, Allyl), 4,79 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,62 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 633,2574

[M + H]⁺ gef.: 633,2575

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-naphthalen-1-yl)methyl]-1H-benzimidazolyl}carboxamido-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (131)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Naphthylmethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 100% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,4% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,65 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido-NH), 8,47 (s, 1H, Amidino-CH), 8,38 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,28 (s, 1H, C2-H), 8,19 (m, 2H, Naphthyl überlappt Benzen), 7,98 (m, 1H, Naphthyl), 7,88 (m, 1H, Benzen), 7,76 (dd, 1H, J = 1,5/8,4, Benzen), 7,60 (m, 3H, Naphthyl), 7,44 (m, 1H, Naphthyl), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, J = 6,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 7,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz, Naphthyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 6,06 (s, 2H, Naphthylmethyl), 5,87 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,62 (m, 1H, 3'OH), 5,25



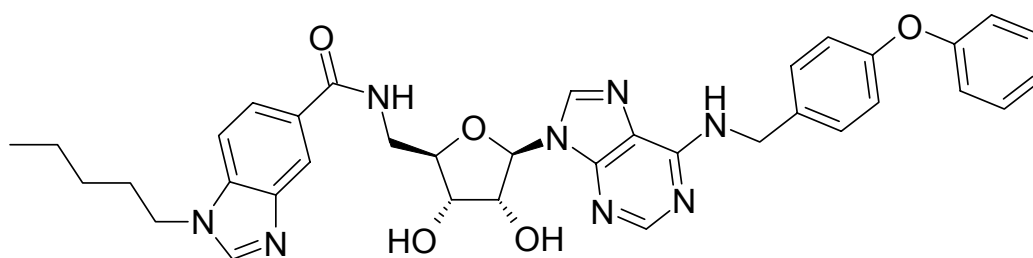
(d, 1H, $J = 4,6$ Hz, 2'OH), 4,79 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,61 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 733,2887

[M + H]⁺ gef.: 733,2859

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-pentyl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (132)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Aminopentan, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 99% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,65 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, Amido-NH), 8,39 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,31 (s, 1H, C2-H), 8,25 (m, 1H, Amidino-CH), 8,19 (bs, 1H, Benzen), 7,82 (m, 1H, Benzen), 7,69 (d, 1H, $J = 8,4$, Benzen), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,62 (m sehr stark verbreitert, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 4,80 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 3H, 4'H überlappt Pentyl), 3,62 (m, 2H, 5'H), 0,90-0,82 (m, 7H, Pentyl); ein Signalsatz 2H fehlt auf Grund Peaküberlappung mit DMSO

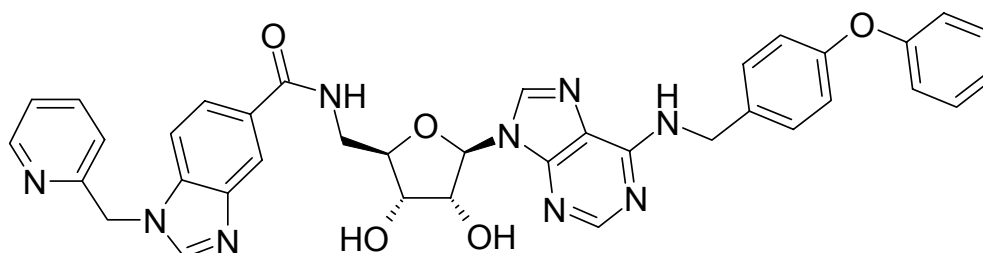
HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 649,2887

[M + H]⁺ gef.: 649,2848



5'-Desoxy-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)-5'-{5-[1-(1-pyrid-2-ylmethyl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (133)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-Aminomethylpyridin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 96% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 67,4% (254 nm)

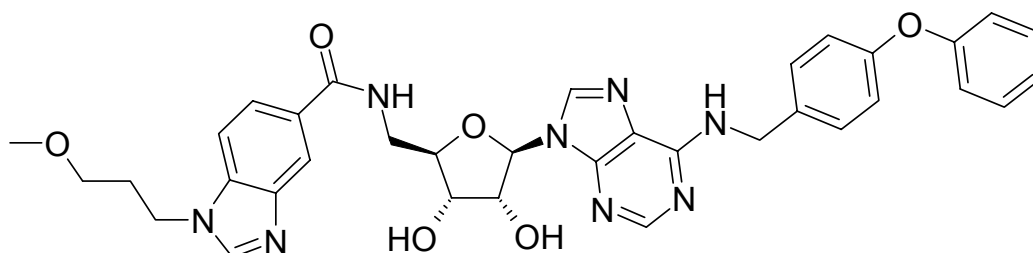
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,66 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz, Amido-NH), 8,50 (m, 1H, Pyridyl), 8,46 (s, 1H, C8-H), 8,37 (m, 2H, C2-H überlappt Amino), 8,26 (m, 1H, Amidino-CH), 8,19 (bs, 1H, Benzen), 7,88-7,74 (m, 2H, Benzen überlappt Pyridyl), 7,56 (d, 1H, *J* = 8,7, Benzen), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,29 (m, 2H, Pyridyl), 7,10 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,88 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, 1'H), 5,63 (s, 2H, Methylen), 5,21 (m, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 4,77-4,65 (m, 2H, 2'H überlappt Benzyl-CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,10 (m, 1H, 4'H), 3,62 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 684,2683

[M + H]⁺ gef.: 684,2706



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(3-methoxypropyl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (134)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 3-Methoxypropylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 98% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

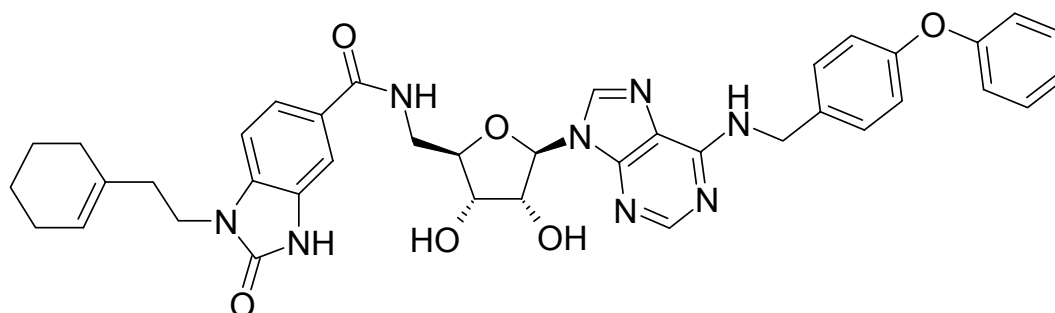
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,66 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, Amido-NH), 8,38 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,30 (s, 1H, C2-H), 8,25 (m, 1H, Amidino-CH), 8,19 (bs, 1H, Benzen), 7,82 (m, 1H, Benzen), 7,65 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, Benzen), 7,36 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 6,95 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, 1'H), 4,79 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,32 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, Propylen), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,61 (m, 2H, 5'H), 3,21 (s, 3H, Methoxy), 2,03 (m, 2H, Propylen); ein Signalsatz 2H fehlt auf Grund Peaküberlappung mit DMSO

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 665,2836

[M + H]⁺ gef.: 665,2861



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(2-cyclohex-1-enylethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (135)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-(Cyclohex-1-enyl)ethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 84% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 77,1% (254 nm)

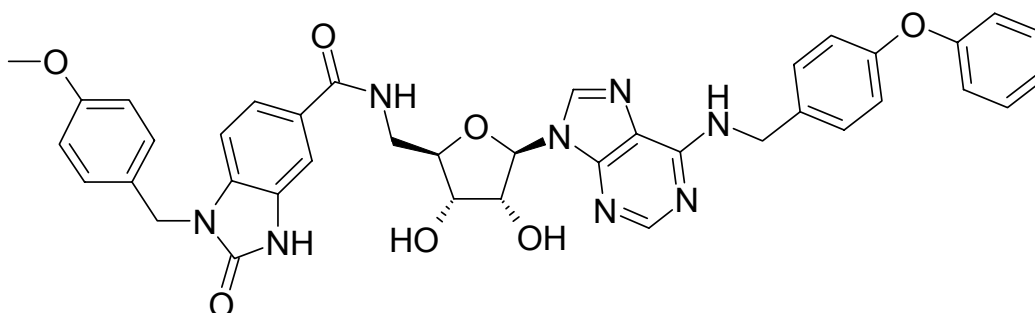
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,49 (m, 1H, Amido-NH), 8,35 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,18 (s, 1H, C2-H), 7,50 (m, 1H, Benzen), 7,44 (s, 1H, Benzen), 7,35 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 7,10 (t, 1H, J = 7,4 Hz, 4-Phenoxybenzyl), 7,05 (m, 1H, Benzen), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,25 (m, 1H, Cyclohexenyl), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,88 (t, 2H, J = 6,9 Hz, Ethylen), 3,59 (m, 2H, 5'H), 2,23 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ethylen), 1,98 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,80 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,53 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,42 (m, 2H, Cyclohexenyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 717,3149

[M + H]⁺ gef.: 717,3137



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (136)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 4-Methoxybenzylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 98% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

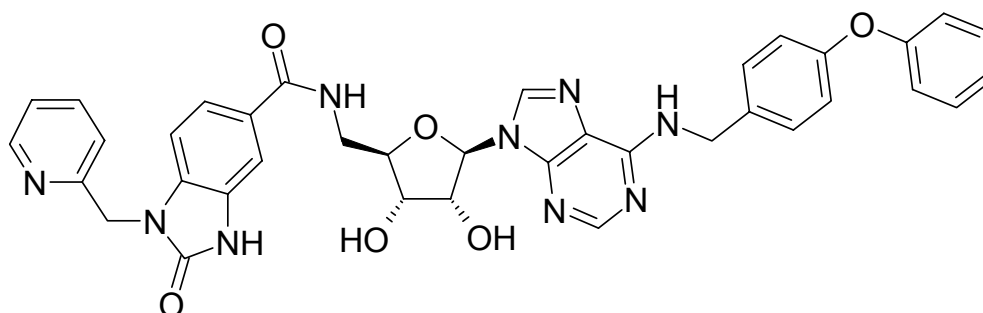
Reinheit HPLC nach MPLC = 85,4% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,47 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,83 (t, 1H, J = 6,0 Hz, Amido-NH), 8,66 (m, 2H, C8-H überlappt Benzen), 8,48 (s, 1H, C2-H), 7,84 (dd, 1H, J = 1,6/8,2 Hz, Benzen), 7,81 (d, 1H, J = 1,6 Hz, Benzen), 7,66 (m, 4H, 4-Phenoxyphenyl), 7,57 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Benzyl), 7,41 (m, 2H, Benzen überlappt 4-Phenoxyphenyl), 7,26 (m, 4H, Phenoxyphenyl), 7,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz, Benzyl), 6,17 (d, 1H, J = 6,3 Hz, 1'H), 5,78 (m, 1H, 3'OH), 5,60 (m, 1H, 2'OH), 5,26 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 5,03 (m, 3H, Benzyl überlappt 2'H), 4,48 (m, 1H, 3'H), 4,38 (m, 1H, 4'H), 4,00 (s, 3H, Methoxy), 3,89 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 751.2605, [M + H]⁺ gef.: 751,2594



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-pyrid-2-yl-methyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (137)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-Aminomethylpyridin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 68% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

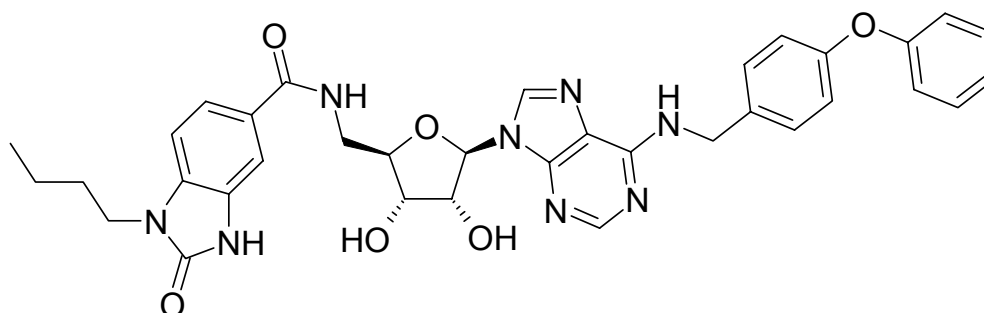
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,2 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,55 (m, 1H, Amido-NH), 8,47 (m, 1H, Pyridyl), 8,37 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,17 (s, 1H, C2-H), 7,74 (m, 1H, Benzen), 7,52 (m, 1H, Benzen), 7,35 (m, 4H, Phenoxybenzyl), 7,23 (m, 3H, Pyridyl), 7,10 (m, 1H, Benzen), 7,01 (m, 1H, 4-Phenoxybenzyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,86 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, 1'H), 5,41 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, 3'OH), 5,24 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, 2'OH), 5,13 (s, 2H, Pyridylmethyl), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,70 (bs, 2H, 4-Phenoxyphenyl-CH₂), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,60 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 700,2632

[M + H]⁺ gef.: 700,2666



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-butyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}-*N*⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (138)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Butylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 98% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 89,4% (254 nm)

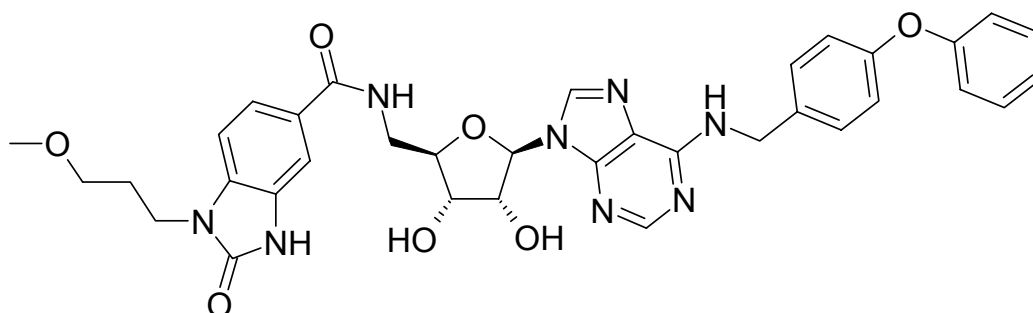
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,55 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,38 (m, 2H, Amido-NH überlappt C8-H), 8,18 (s, 1H, C2-H), 7,57 (m, 1H, Benzen), 7,49 (m, 1H, Benzen), 7,35 (m, 4H, Phenoxybenzyl), 7,15 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Benzen), 7,10 (m, 1H, 4-Phenoxybenzyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxybenzyl), 5,87 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,37 (m, 2H, 3'OH überlagert 2'OH), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, 4-Phenoxyphenyl-CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,80 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, Butyl), 3,60 (m, 2H, 5'H), 1,61 (m, 2H, Butyl), 1,27 (m, 2H, Butyl), 0,88 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, Butyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 665,2836

[M + H]⁺ gef.: 665,2802



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(3-methoxypropyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-N⁶-(4-phenoxybenzyl)adenosin (139)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 3-Methoxypropylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (13,5 mg) Templat **I** nach **AAV 11**.

Ausbeute 80% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 96,5% (254 nm)

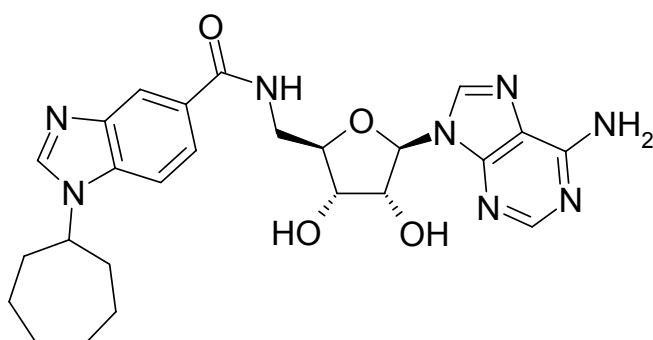
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,1 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,55 (m, 1H, Amido-NH), 8,37 (m, 2H, C8-H überlappt Amino), 8,18 (s, 1H, C2-H), 7,57 (m, 1H, Benzen), 7,49 (m, 1H, Benzen), 7,35 (m, 4H, Phenoxyphenyl), 7,10 (m, 2H, Benzen überlappt 4-Phenoxyphenyl), 6,96 (m, 4H, 4-Phenoxyphenyl), 5,88 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,46 (m, 2H, 3'OH überlagert 2'OH), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,69 (bs, 2H, 4-Phenoxyphenyl-CH₂), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,84 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, Propyl), 3,60 (m, 2H, 5'H), 3,31 (m, 2H, Propyl überlagert von Wasser), 3,20 (s, 3H, Methoxy), 1,85 (m, 2H, Propyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 681,2785

[M + H]⁺ gef.: 681,2748



**5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-cycloheptyl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin
(140)**



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Cycloheptylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 93% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 92,3% (254 nm)

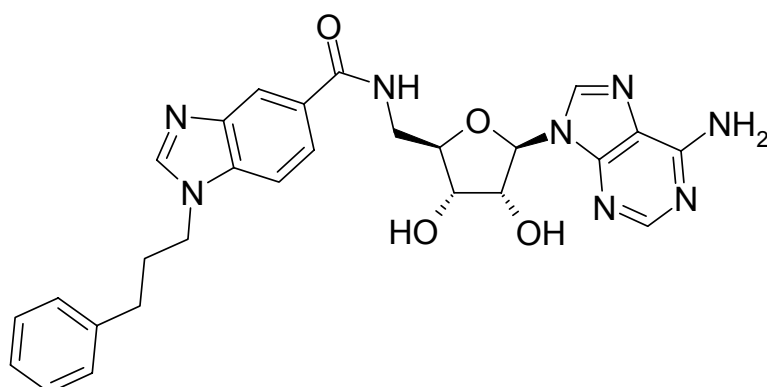
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, Amido-NH), 8,43 (s, 1H, Amidino-CH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,24 (s, 1H, C2-H), 8,12 (s, 1H, Benzen), 7,80 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, Benzen), 7,71 (d, 1H, *J* = 8,4, Benzen), 7,28 (s, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, 1'H), 5,43 (d, 1H, *J* = 6,4 Hz, 3'OH), 5,26 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, 2'OH), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,59 (m, 1H, Cycloheptylamin-CH), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,62 (m, 2H, 5'H), 2,04 (m, 4H, Cycloheptyl), 1,76 (m, 2H, Cycloheptyl), 1,64 (m, 6H, Cycloheptyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 507,2468

[M + H]⁺ gef.: 507,2472



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(3-phenylprop-1-yl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}-adenosin (141)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 3-Phenylpropylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 94% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

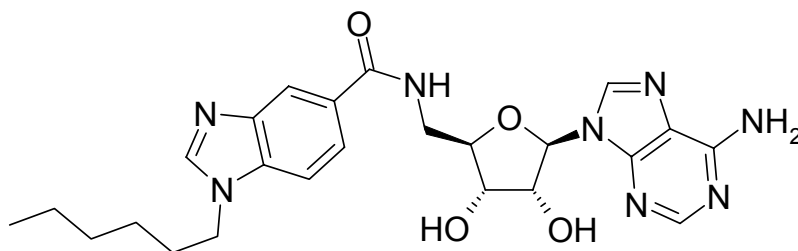
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,69 (t, 1H, J = 5,9, Amido-NH), 8,35 (s, 2H, C8-H und Amidino-CH), 8,26 (s, 1H, C2-H), 8,12 (s, 1H, Benzen), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,66 (d, 1H, J = 8,4, Benzen), 7,28 (m, 4H, Phenyl), 7,20 (m, 3H, Phenyl und Amino), 5,88 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,45 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 3'OH), 5,27 (d, 1H, J = 4,8 Hz, 2'OH), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,31 (t, 1H, J = 7,1 Hz, Propyl), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,13 (m, 1H, 4'H), 3,63 (m, 2H, 5'H), 2,59 (t, 2H, J = 8,3 Hz, Propyl), 2,13 (m, 2H, Propyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 507,2468

[M + H]⁺ gef.: 507,2472



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-pentyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (142)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Hexylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 95% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

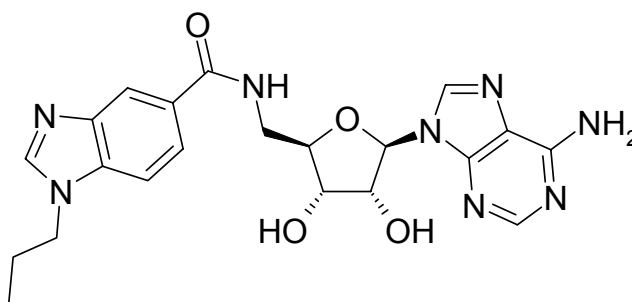
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (t, 1H, J = 5,8, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,34 (s, 1H, Amidino-CH), 8,25 (s, 1H, C2-H), 8,12 (s, 1H, Benzen), 7,81 (d, 1H, J = 9,9 Hz, Benzen), 7,66 (d, 1H, J = 8,7, Benzen), 7,28 (bs, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, J = 6,6 Hz, 1'H), 5,43 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 3'OH), 5,25 (d, 1H, J = 4,8 Hz, 2'OH), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,27 (t, 2H, J = 7,9 Hz, Hexyl), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,63 (m, 2H, 5'H), 1,79 (m, 2H, Hexyl), 1,25 (m, 6H, Hexyl), 0,82 (t, 3H, J = 6,5 Hz, Hexyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 495,2468

[M + H]⁺ gef.: 495,2489

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-propyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (143)





Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Propylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

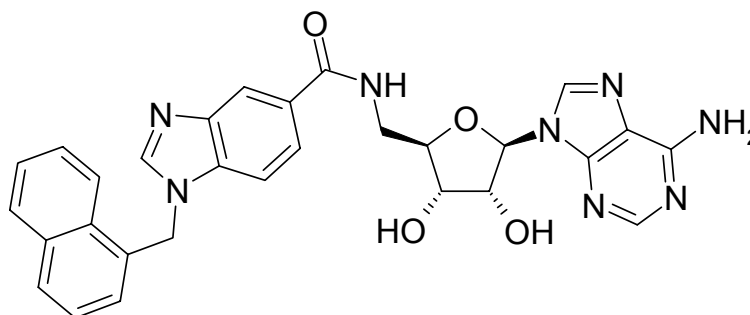
Ausbeute 100% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,70 (t, 1H, J = 5,8, Amido-NH), 8,36 (s, 1H, C8-H), 8,34 (s, 1H, Amidino-CH), 8,25 (s, 1H, C2-H), 8,11 (s, 1H, Benzen), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,67 (d, 1H, J = 8,7, Benzen), 7,30 (bs, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, J = 6,6 Hz, 1'H), 5,45 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 3'OH), 5,28 (d, 1H, J = 4,6 Hz, 2'OH), 4,78 (m, 1H, 2'H), 4,24 (t, 2H, J = 6,9 Hz, Propyl), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,63 (m, 2H, 5'H), 1,81 (m, 2H, Propyl), 0,84 (t, 3H, J = 7,4, Propyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 453,1999 [M + H]⁺ gef.: 453,2018

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-naphthalen-1-ylmethyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-adenosin (144)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Naphthylmethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 94% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

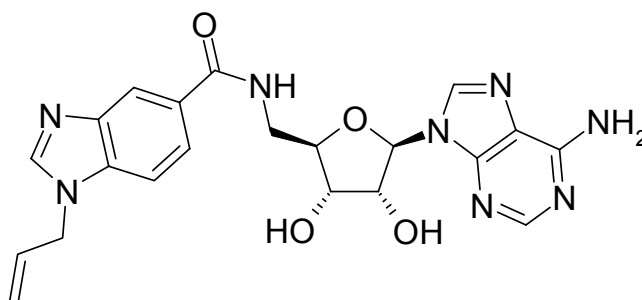
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)



¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (t, 1H, J = 5,8, Amido-NH), 8,47 (s, 1H, Amidino-CH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,28 (s, 1H, C2-H), 8,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Naphthyl), 8,10 (s, 1H, Benzen), 7,98 (d, 1H, J = 7,6 Hz, Naphthyl), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,76 (d, 1H, J = 8,4, Benzen), 7,60 (m, 3H, Naphthyl), 7,44 (m, 1H, Naphthyl), 7,28 (bs, 2H, Amino), 7,05 (d, 1H, J = 6,6 Hz, Naphthyl), 6,07 (s, 2H, Naphthylmethyl), 5,85 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,42 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 3'OH), 5,24 (d, 1H, J = 4,6 Hz, 2'OH), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,60 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 551,2155 [M + H]⁺ gef.: 551,2130

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-prop-2-enyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (145)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Allylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 96% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,69 (t, 1H, J = 5,8, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,32 (s, 1H, Amidino-CH), 8,26 (s, 1H, C2-H), 8,10 (s, 1H, Benzen), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,59 (d, 1H, J = 8,7, Benzen), 7,28 (bs, 2H, Amino), 6,04 (m, 1H, Allyl), 5,86 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,45 (m, 1H, 3'OH), 5,28 (m, 1H, 2'OH), 5,21 (dd, 1H, J = 1,4/10,2 Hz, Allyl), 5,08 (dd, 1H, J = 1,4/17,4 Hz, Allyl), 4,94 (d, 2H, J = 5,6 Hz, Allyl), 4,78 (m, 1H, 2'H), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,62 (m, 2H, 5'H)

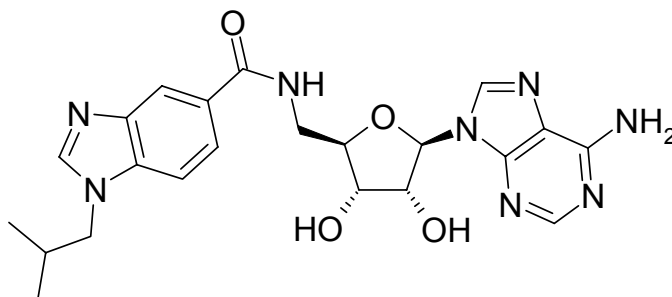


HR-ESI-MS

$[M + H]^+$ ber.: 451,1842

$[M + H]^+$ gef.: 451,1854

5'-Desoxy-5'-(5-{1-[1-(2-methyl)propyl]-1*H*-benzimidazolyl}carboxamido)-adenosin (146)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Isobutylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 95% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (t, 1H, J = 5,8, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,31 (s, 1H, Amidino-CH), 8,25 (s, 1H, C2-H), 8,11 (s, 1H, Benzen), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,67 (d, 1H, J = 8,4, Benzen), 7,28 (bs, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,43 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 3'OH), 5,25 (d, 1H, J = 4,8 Hz, 2'OH), 4,78 (m, 1H, 2'H), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 3H, 4'H und iso-Butyl), 3,62 (m, 2H, 5'H), 2,16 (m, 1H, iso-Butyl), 0,85 (d, 6H, J = 6,6 Hz, iso-Butyl)

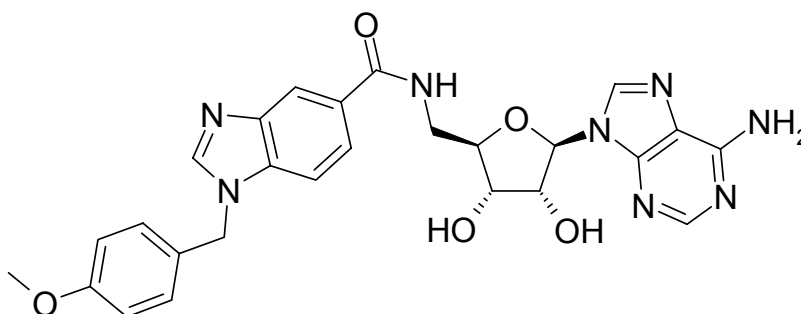
HR-ESI-MS

$[M + H]^+$ ber.: 467,2155

$[M + H]^+$ gef.: 467,2168



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(4-methoxybenz-1-yl)-1*H*-benzimidazolyl]carboxamido}-adenosin (147)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 4-Methoxybenzylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 99% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

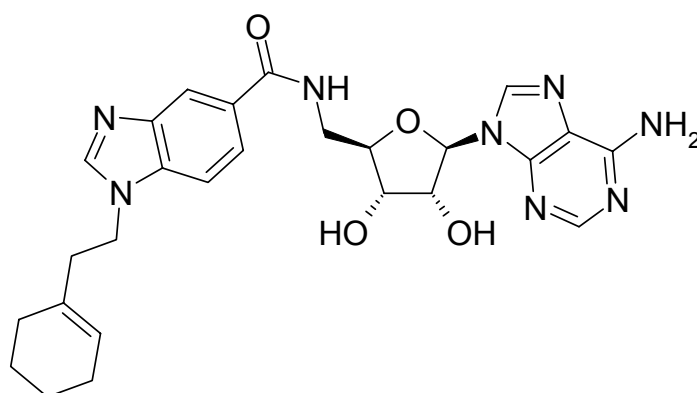
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,66 (m, 1H, Amido-NH), 8,48 (s, 1H, Amidino-CH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,24 (s, 1H, C2-H), 8,11 (s, 1H, Benzen), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, Benzen), 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$, Benzen), 7,28 (m, 4H, Amino überlappt Benzyl), 6,88 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, Benzyl), 5,85 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, 1'H), 5,44 (m, 3H, 3'OH überlappt Benzyl-CH₂), 5,24 (d, 1H, $J = 4,3$ Hz, 2'OH), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,70 (s, 3H, Methoxy), 3,60 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 530,2026

[M + H]⁺ gef.: 530,2015



5'-(5-{1-[2-(Cyclohex-1-en-1-yl)ethyl]-1*H*-benzimidazolyl}carboxamido)-5'-desoxy-adenosin (148)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-(Cyclohex-1-enyl)ethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 99% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

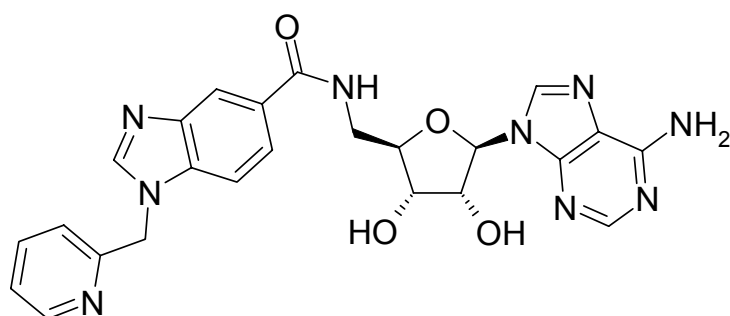
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,67 (m, 1H, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,27 (s, 1H, C2-H), 8,23 (d, 1H, Benzen), 8,11 (s, 1H, Amidino-CH), 7,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Benzen), 7,65 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Benzen), 7,27 (bs, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, 1'H), 5,38 (m, 1H, 3'OH), 5,17 (m, 2H, 2'OH überlappt Cyclohexenyl), 4,78 (m, 1H, 2'H), 4,34 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, Ethylen), 4,20 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,62 (m, 2H, 5'H), 2,40 (m, 2H, Ethylen), 1,95 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,78 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,53 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,42 (m, 2H, Cyclohexenyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 466,2077

[M + H]⁺ gef.: 466,2079



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-pyrid-2-ylmethyl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-adenosin (149)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-Aminomethyl-pyridin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

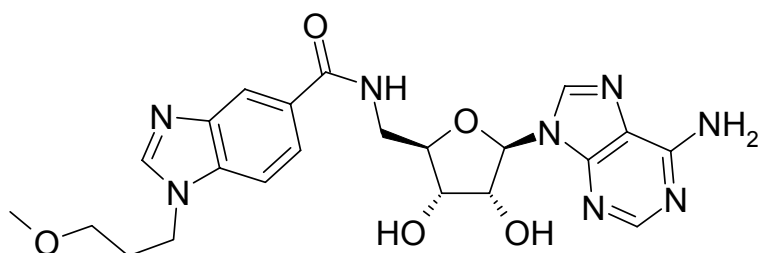
Ausbeute 99% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,67 (m, 1H, Amido-NH), 8,50 (m, 1H, Pyridyl), 8,47 (s, 1H, Amidino-CH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,26 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, Benzen), 8,11 (s, 1H, C2-H), 7,78 (m, 2H, Benzen überlappt Pyridyl), 7,55 (d, 1H, $J = 8,4$, Benzen), 7,30 (m, 4H, Amino überlappt Pyridyl), 5,85 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, 1'H), 5,63 (s, 2H, Pyridyl-CH₂), 5,42 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, 3'OH), 5,24 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, 2'OH), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,11 (m, 1H, 4'H), 3,61 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 502,1951 [M + H]⁺ gef.: 502,1963

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(3-methoxyprop-1-yl)-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-adenosin (150)





Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 3-Methoxypropylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 8**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

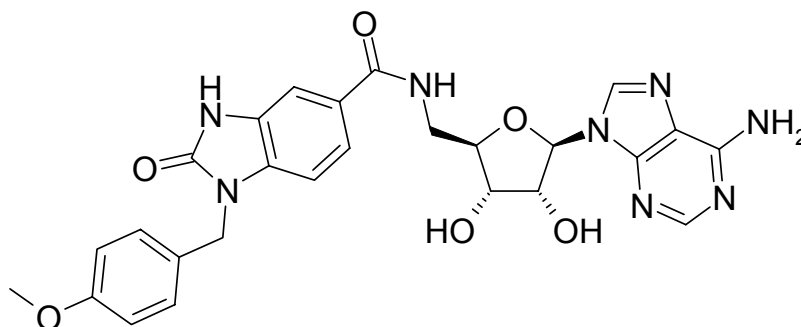
Ausbeute 97% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (m, 1H, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, Amidino-CH), 8,31 (s, 1H, C8-H), 8,25 (m, 1H, Benzen), 8,11 (s, 1H, C2-H), 7,81 (dd, 1H, $J = 1,5/8,4$, Benzen), 7,63 (d, 1H, $J = 8,4$, Benzen), 7,27 (bs, 2H, Amino), 5,86 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,42 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 3'OH), 5,25 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, 2'OH), 4,77 (m, 1H, 2'H), 4,32 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Propyl), 4,19 (m, 1H, 3'H), 4,12 (m, 1H, 4'H), 3,63 (m, 2H, 5'H), 3,19 (m, 5H, Methoxy überlappt Propyl), 2,03 (m, 2H, Propyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 483,2104 [M + H]⁺ gef.: 483,2131

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(4-methoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]-carboxamido}adenosin (151)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 4-Methoxybenzylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 99% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

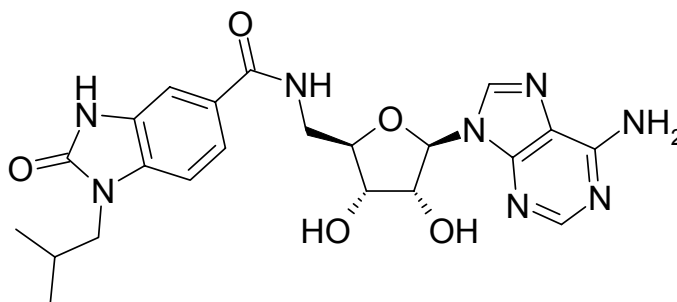
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,8% (254 nm)



¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,2 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,57 (m, 1H, Amido-NH), 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,09 (s, 1H, C2-H), 7,53 (dd, 1H, $J = 1,5/8,1$ Hz, Benzen), 7,50 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, Benzen), 7,27 (m, 4H, Amino überlagert Benzyl), 7,10 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Benzen), 6,89 (m, 2H, Benzyl), 5,84 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,44 (m, 1H, 3'OH), 5,26 (m, 1H, 2'OH), 4,95 (bs, 2H, Benzyl-CH₂), 4,73 (m, 1H, 2'H), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,07 (m, 1H, 4'H), 3,70 (s, 3H, Methoxy), 3,58 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 547,2054 [M + H]⁺ gef.: 547,2015

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(2-methylprop1-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]-carboxamido}adenosin (152)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit Isobutylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 91% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

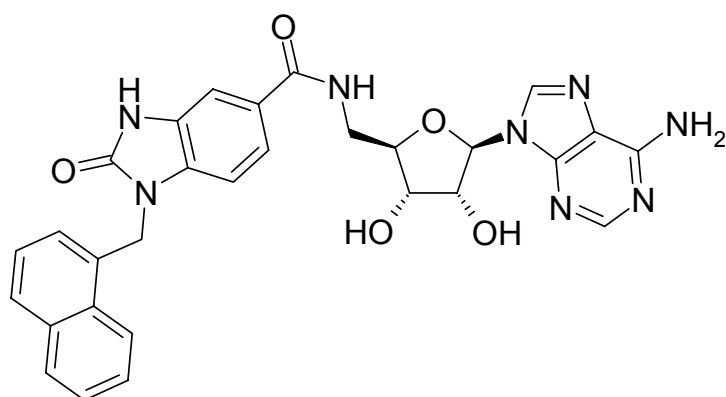
Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,1 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,59 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz, Amido-NH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,09 (s, 1H, C2-H), 7,58 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, Benzen), 7,50 (s, 1H, Benzen), 7,27 (bs, 2H, Amino), 7,18 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, Benzen), 5,85 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, 1'H), 5,43 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, 3'OH), 5,25 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz, 2'OH), 4,76 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,61 (m, 4H, 5'H überlappt iso-Butyl), 2,10 (m, 1H, iso-Butyl), 0,87 (d, 6H, $J = 6,6$, iso-Butyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 483,2104 [M + H]⁺ gef.: 483,2080



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-naphthalen-1-ylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (153)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Naphthylmethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 94% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

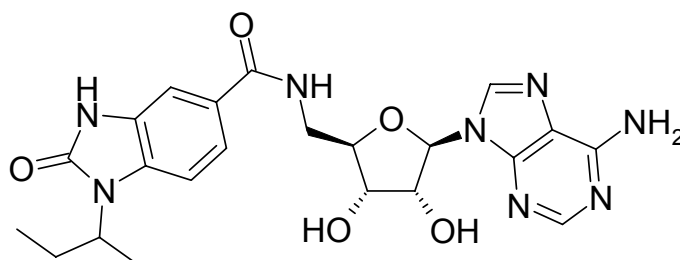
Reinheit HPLC nach MPLC = 71,7% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,3 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,57 (m, 1H, Amido-NH), 8,38-8,26 (m, 2H, C8-H überlappt Naphthyl), 8,08 (s, 1H, C2-H), 7,98 (m, 1H, Benzen), 7,93-7,85 (m, 2H, Naphthyl), 7,65-7,52 (m, 3H, Naphthyl), 7,50-7,40 (m, 2H, Benzen überlappt Naphthyl), 7,27 (bs, 2H, Amino), 7,25-7,19 (m, 1H, Benzen), 5,85 (m, 1H, 1'H), 5,53 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 5,43 (m, 1H, 3'OH), 5,25 (m, 1H, 2'OH), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,06 (m, 1H, 4'H), 3,58 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 567,2104 [M + H]⁺ gef.: 567,2070



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-methylprop1-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (154)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-Aminobutan, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 96% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

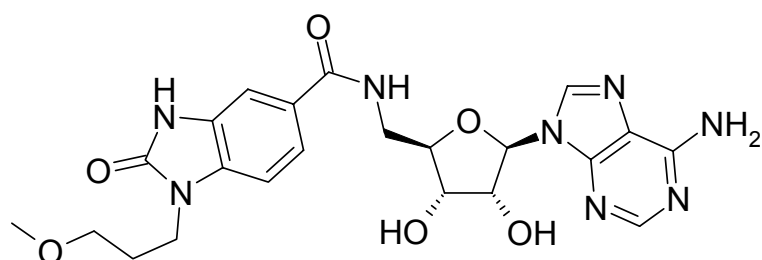
¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,1 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,60 (t, 1H, J = 5,9 Hz, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,10 (s, 1H, C2-H), 7,56 (d, 1H, J = 1,5 Hz, Benzen), 7,50 (d, 1H, J = 1,3 Hz, Benzen), 7,30 (bs, 2H, Amino), 7,27 (s, 1H, Benzen), 5,85 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,45 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 3'OH), 5,27 (d, 1H, J = 4,6 Hz, 2'OH), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,31 (m, 1H, sek-Butyl), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,58 (m, 2H, 5'H), 1,96-1,77 (m, 2H, sek-Butyl), 1,42 (d, 3H, J = 6,9, sek-Butyl), 0,74 (t, 3H, J = 7,2 Hz, sek-Butyl)

¹³C-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 167,0 (Amido), 156,5 (C6), 154,7 (C-Harnstoff), 152,9 (C2), 149,7 (C4), 140,7 (C8), 132,1 (C4-Benzen), 128,4 (C3-Benzen), 127,2 (C1-Benzen), 120,6 (C5-Benzen), 119,8 (C6), 108,3 (C2-Benzen), 108,2 (C6-Benzen), 87,9 (1'C), 83,8 (4'C), 72,9 (3'C), 71,7 (1'C), 50,3 (C2-iso-Butyl), 42,1 (5'C), 26,7 (C3-iso-Butyl), 18,5 (C1-iso-Butyl), 11,4 (C4-iso-Butyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 483,2104 [M + H]⁺ gef.: 483,2071



5'-Desoxy-5'-{5-[1-(3-methoxyprop1-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (155)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 3-Methoxypropylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

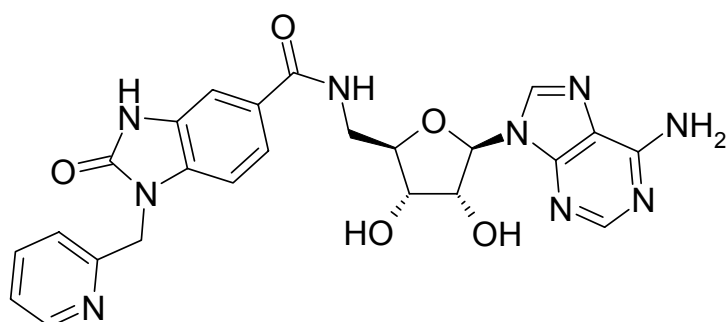
Ausbeute 96% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,0 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,58 (m, 1H, Amido-NH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,09 (s, 1H, C2-H), 7,59 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 7,50 (bs, 1H, Benzen), 7,27 (bs, 2H, Amino), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Benzen), 5,85 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,40 (m, 2H, 3'OH überlappt 2'OH), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,85 (t, 2H, J = 6,7 Hz, Propyl), 3,59 (m, 2H, 5'H), 3,31 (m, 2H, Propyl überlagert Wasser), 3,21 (s, 3H, Methoxy), 1,86 (m, 2H, Propyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 499,2054 [M + H]⁺ gef.: 499,2032

5'-Desoxy-5'-{5-[1-(1-pyrid-2-ylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}adenosin (156)





Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-Aminomethylpyridin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

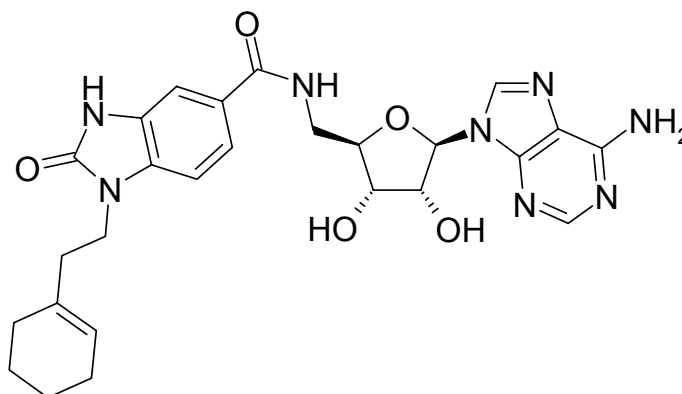
Ausbeute 96% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,2 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,57 (m, 1H, Amido-NH), 8,48 (m, 1H, Pyridyl), 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,09 (s, 1H, C2-H), 7,75 (m, 1H, Benzen), 7,52 (m, 2H, Benzen überlagert Pyridyl), 7,27 (m, 3H, Amino überlagert Pyridyl), 7,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Pyridyl), 7,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, Pyridyl), 5,85 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, 1'H), 5,44 (m, 1H, 3'OH), 5,26 (m, 1H, 2'OH), 5,12 (s, 3H, Methylen), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,16 (m, 1H, 3'H), 4,08 (m, 1H, 4'H), 3,59 (m, 2H, 5'H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 518,1900 [M + H]⁺ gef.: 518,1880

5'-(5-{1-[2-(Cyclohex-1-en-1-yl)ethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl}-carboxamido)-5'-desoxy-adenosin (157)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 2-(Cyclohex-1-enyl)ethylamin, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

Ausbeute 100% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

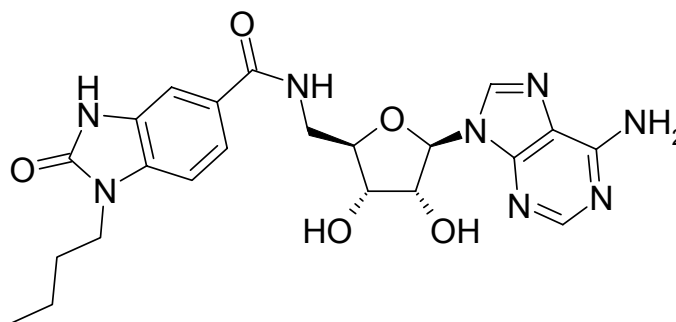
Reinheit HPLC nach MPLC = 97,8% (254 nm)



¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 11,0 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,58 (m, 1H, Amido-NH), 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,09 (s, 1H, C2-H), 7,58 (dd, 1H, J = 1,8/8,4 Hz, Benzen), 7,48 (s, 1H, Benzen), 7,27 (bs, 2H, Amino), 7,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Benzen), 5,86 (d, 1H, J = 6,4 Hz, 1'H), 5,42 (d, 1H, J = 5,6 Hz, 3'OH), 5,25 (d, 1H, J = 4,1 Hz, 2'OH), 5,22 (m, 1H, Cyclohexenyl), 4,75 (m, 1H, 2'H), 4,17 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,88 (t, 2H, J = 6,9 Hz, Ethylen), 3,60 (m, 2H, 5'H), 2,25 (t, 2H, J = 6,9 Hz, Ethylen), 1,98 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,79 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,52 (m, 2H, Cyclohexenyl), 1,42 (m, 2H, Cyclohexenyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 535,2417 [M + H]⁺ gef.: 535,2406

5'-{5-[1-(1-Butyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazolyl]carboxamido}-5'-desoxy-adenosin (158)



Herstellung Nukleophile Substitution von **124** nach **AAV 6** mit 1-Aminobutan, Reduktion der Nitrogruppe nach **AAV 7**, Ringschluss nach **AAV 9**, Aktivierung nach **AAV 10** und anschließend Übertragung auf 0,03 mmol (8,0 mg) Templat **II** nach **AAV 11**.

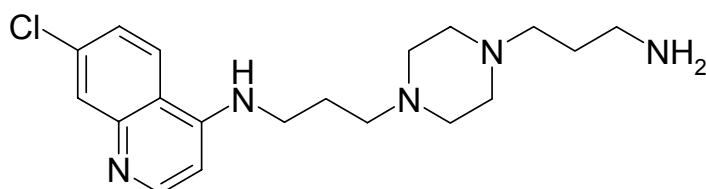
Ausbeute 95% (Umsetzungsrate bestimmt durch MPLC)

Reinheit HPLC nach MPLC = 87,1% (254 nm)

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (bs, 1H, Harnstoff-NH), 8,41 (m, 1H, Amido-NH), 8,33 (s, 1H, C8-H), 8,12 (s, 1H, C2-H), 7,39 (m, 2H, Benzen), 7,26 (bs, 2H, Amino), 6,88 (d, 1H, J = 7,4 Hz, Benzen), 5,85 (m, 3H, 1'H unterlagert von stark verbreiterten 2'- und 3'-OH-Signalen), 4,74 (m, 1H, 2'H), 4,18 (m, 1H, 3'H), 4,09 (m, 1H, 4'H), 3,73 (t, 2H, J = 6,5 Hz, Butyl), 3,58 (m, 2H, 5'H), 1,58 (m, 2H, Butyl), 1,26 (m, 2H, Butyl), 0,88 (t, 2H, J = 7,3 Hz, Butyl)



HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 483,2104[M + H]⁺ gef.: 483,2067**{3-[4-(3-Aminopropyl)piperazin-1-yl]propyl}-(7-chloro-chinolin-4-yl)amin (164)**

Herstellung 10,0 g (50,6 mmol) 4,7-Dichlorchinolin werden in 55 ml 1-Pentanol gelöst. Anschließend werden 31 ml (151 mmol) 1,4-Bis-(3-aminopropyl)piperazin hinzugefügt und der Ansatz wird für 18 Stunden bei 160 °C unter Rückfluss erhitzt. Eine anschließende DC-Kontrolle zeigt eine komplette Umsetzung an. Der Ansatz wird im Teilvakuum eingengt und je 100 ml Wasser und DCM verdünnt. Die organische Phase wird mit 10% wässriger Natriumhydroxidlösung gewaschen und anschließend abermals im Teilvakuum eingengt. Der ölige Rückstand wird nun in Wasser aufgenommen und über stark basischen Ionenaustauscher mit steigendem Methanolanteil eluiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint und eingengt. Es bleibt ein zähflüssiges, hellbraunes Öl im Kolben zurück (nach Ryckebusch et al.¹²⁰).

Ausbeute 81% (14,9 g)

Reinheit HPLC 99,3%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,78 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, Chinolyl), 7,44-8,38 (m, 2H, Chinolyl überlappt Amino-NH), 6,47 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 3,31 (m, 2H, Propylen), 2,54 (m, 2H, Propylen), 2,41-2,21 (m, 12H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,48 (m, 2H, Propylen); primäre Aminogruppe sehr stark verbreitert und überlappt den Wasserpeak

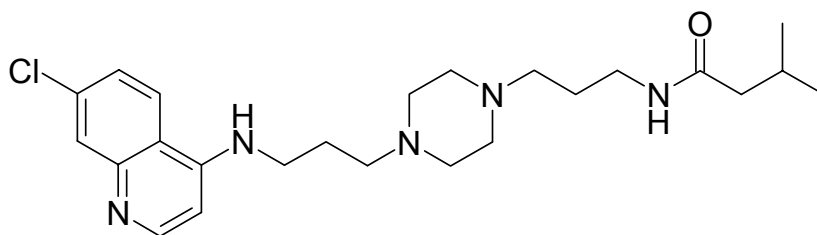
¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 151,81, 150,01, 148,95, 133,20, 127,40, 123,83, 117,31, 98,48, 55,72, 52,85, 48,45, 40,96, 30,31, 24,77

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 362,2111[M + H]⁺ gef.: 362,2092



***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-3-methylbutanamid (166)**



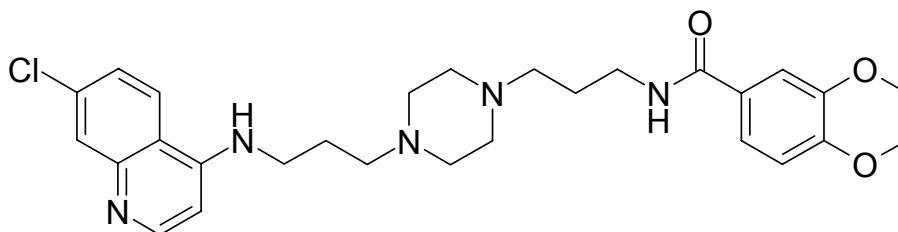
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

Reinheit HPLC 91,9% (250 nm), 80,1% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,78 (m, 1H, Amino), 7,71 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz, Amido), 7,43 (m, 1H, Chinolyl), 7,38 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, Chinolyl), 6,48 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, Chinolyl), 3,29 (m, 4H Propylen überlappt COCH₂), 3,05 (m, 2H, Propylen), 2,46-2,31 (m, 8H, Piperaziny), 2,28 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz, Propylen), 1,99-1,96 (m, 1H, CH), 1,92 (m, 2H, Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,54 (m, 2H, Propylen), 0,86 (d, 6H, *J* = 6,3 Hz, CH₃).

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 446,2687 [M + H]⁺ gef.: 446,2691

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-3,4-dimethoxybenzamid (172)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

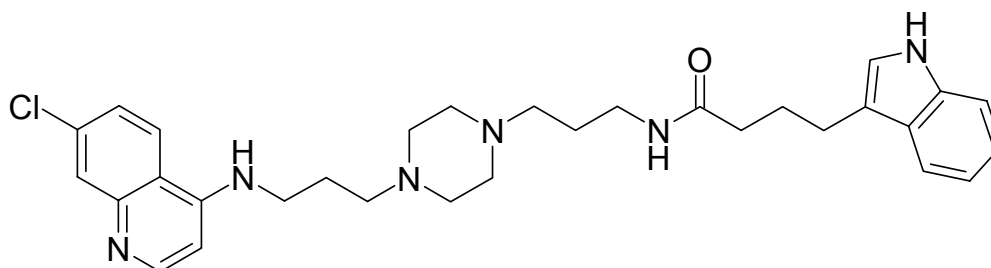


Reinheit HPLC 96,6% (250 nm), 85,0% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,30 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 8,23 (d, 1H, J = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,77 (m, 1H, Amino), 7,47-7,40 (m, 3H, Benzen überlappt Chinolyl), 7,38 (m, 1H, Chinolyl), 6,99 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Benzen), 6,47 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 3,80 (s, 6H, Methoxy), 3,34-3,23 (m, 8H, Propylen überlappt Benzyl und Wassersignal), 2,46-2,31 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,85 (m, 2H, Propylen), 1,68 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 526,2585 [M + H]⁺ gef.: 526,2615

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-4-(1*H*-indol-3-yl)butanamid (173)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 μ l einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

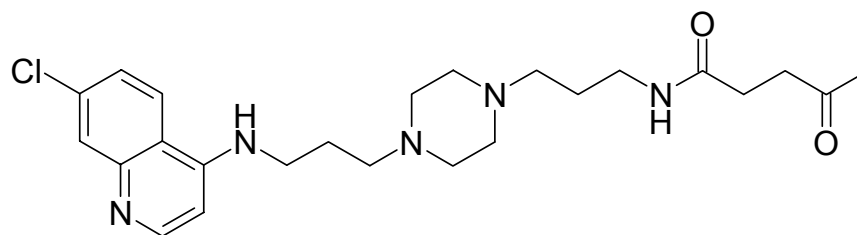
Reinheit HPLC 99,8% (250 nm), 97,5% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,71 (bs, 1H, Indol-NH), 8,39 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,21 (d, 1H, J = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,77 (m, 1H, Amino), 7,73 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido), 7,48 (d, 1H, J = 7,8 Hz, Indolyl), 7,43 (m, 1H, Chinolyl), 7,37 (m, 1H, Chinolyl), 7,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Indolyl), 7,08 (m, 1H, Indolyl), 7,04 (t, 1H, J = 7,4 Hz, Indolyl), 6,95 (t, 1H, J = 7,4 Hz, Indolyl), 6,47 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 3,33-3,23 (m, 6 H, Propylen überlappt Wassersignal), 3,06 (m, 2H, Butyryl), 2,66 (t, 2H, J = 7,6 Hz, Propenyl), 2,43-2,24 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 2,11 (t, 2H, J = 7,4 Hz, Butyryl), 1,86 (m, 2H, Propylen), 1,80 (m, 2H, Butyryl), 1,54 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 547,2952 [M + H]⁺ gef.: 547,2957



***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-4-oxo-pentansäureamid (174)**



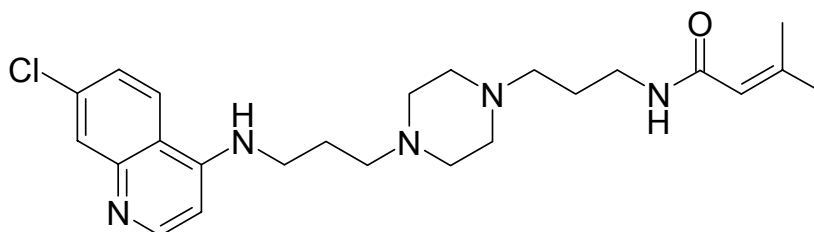
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

Reinheit HPLC 100,0% (250 nm), 96,9% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Chinolyl), 8,10 (m, 1H, Amido), 7,77 (m, 1H, Amino), 7,43 (m, 1H, Chinolyl), 7,38 (m, 1H, Chinolyl), 6,48 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 3,34-3,20 (m, 6H, Propenyl überlappt Wassersignal), 2,95 (s, 3H, CH₃), 2,94 (m, 2H, Propylen), 2,44-2,25 (m, 12H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,62 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 460,2479 [M + H]⁺ gef.: 460,2482

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-3,3-dimethylacrylsäureamid (178)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin

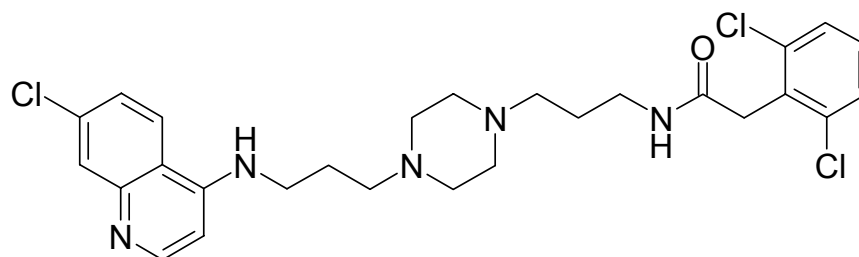


Reinheit HPLC 95,6% (250 nm), 86,9% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, J = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,78 (m, 1H, Amino), 7,67 (t, 1H, J = 5,0 Hz, Amido), 7,43 (m, 1H, Chinolyl), 7,38 (m, 1H, Chinolyl), 6,48 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 5,61 (s, 1H, CH), 3,34-3,23 (m, 4H, Propenyl überlappt Wassersignal), 3,08 (m, 2H, Propylen), 2,45-2,25 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,76 (s, 3H, CH₃), 1,54 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 444,2530 [M + H]⁺ gef.: 444,2537

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-2,6-dichlorphenylacetamid (179)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 μ l einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

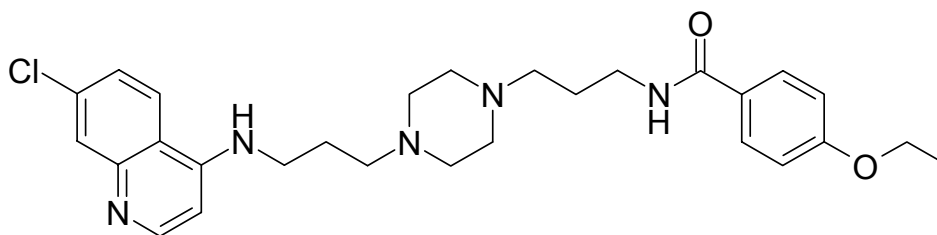
Reinheit HPLC 94,2% (250 nm), 83,2% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, J = 9,0 Hz, Chinolyl), 8,00 (t, 1H, J = 5,6 Hz, Amido), 7,78 (m, 1H, Amino), 7,46-7,41 (m, 3H, Chinolyl überlappt Benzen), 7,38 (m, 1H, Chinolyl), 7,30 (t, 1H, J = 8,0 Hz, Benzen), 6,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz, Chinolyl), 3,77 (s, 2H, Benzyl), 3,34-3,22 (m, 4H, Propenyl überlappt Wassersignal), 3,08 (m, 2H, Propylen), 2,44-2,27 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,58 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 548,1751 [M + H]⁺ gef.: 548,1779



***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-4-ethoxybenzamid (181)**



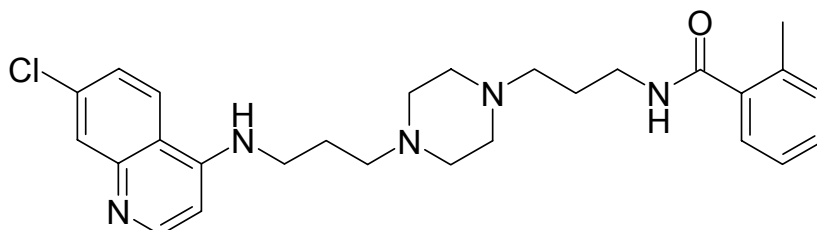
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

Reinheit HPLC 97,3% (250 nm), 80,9% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,28 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz, Amido), 8,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,78 (m, 3H, Amino überlappt Benzen), 7,42 (m, 1H, Chinolyl), 7,38 (m, 1H, Chinolyl), 6,94 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Benzen), 6,48 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 4,08 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, Ethoxy), 3,34-3,23 (m, 6H, Propylen überlappt Wassersignal), 2,46-2,31 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,67 (m, 2H, Propylen), 1,33 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, Ethoxy)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 510,2636 [M + H]⁺ gef.: 510,2670

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-2-methylbenzamid (186)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

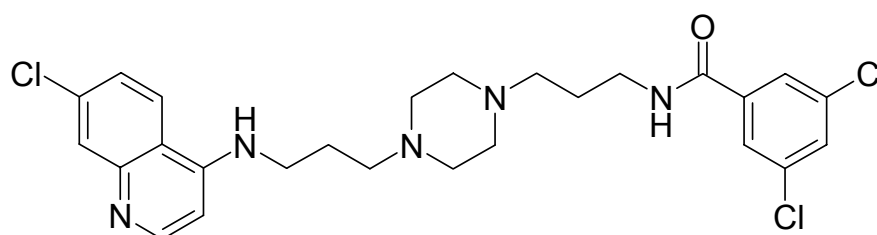


Reinheit HPLC 96,4% (250 nm), 86,1% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,38 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,24-8,17 (m, 2H, Chinolyl überlappt Amido), 7,78 (m, 1H, Amino), 7,42 (m, 1H, Chinolyl), 7,34 (m, 1H, Chinolyl), 7,32-7,36 (m, 2H, Benzen), 7,24-7,18 (m, 2H, Benzen), 6,47 (d, 1H, J = 5,5 Hz, Chinolyl), 3,34-3,22 (m, 6H, Propylen überlappt Wassersignal), 2,44-2,33 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 2,32 (s, 3H, CH₃), 1,80 (m, 2H, Propylen), 1,66 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 480,2530 [M + H]⁺ gef.: 480,2552

***N*-[3-(4-{3-[(7-Chlorchinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-3,5-dichlorbenzamid (189)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 μ l einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

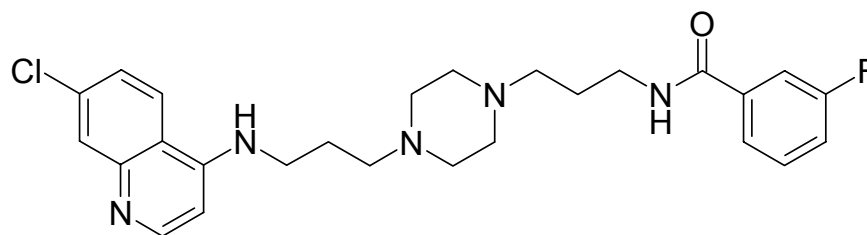
Reinheit HPLC 89,1% (250 nm), 72,1% (220 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,68 (t, 1H, J = 5,3 Hz, Amido), 8,40 (d, 1H, J = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,22 (d, 1H, J = 9,1 Hz, Chinolyl), 7,84 (m, 1H, Benzen), 7,78 (m, 2H, Amino überlappt Benzen), 7,45-7,38 (m, 2H, Benzen überlappt Chinolyl), 7,40-7,32 (m, 2H, Chinolyl überlappt Benzen), 6,48 (d, 1H, J = 5,5 Hz, Chinolyl), 3,32-3,23 (m, 6H, Propylen überlappt Wassersignal), 2,46-2,33 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,69 (m, 2H, Propylen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 534,1594 [M + H]⁺ gef.: 534,1628



N*-[3-(4-{3-[(7-Chloroquinol-4-yl)amino]propyl}piperazin-1-yl)propyl]-3-fluorbenzamid



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 960 µl einer Stammlösung von **165** (150 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (7,2 mg) Amin.

Reinheit HPLC 98,2% (250 nm), 95,1% (220 nm)

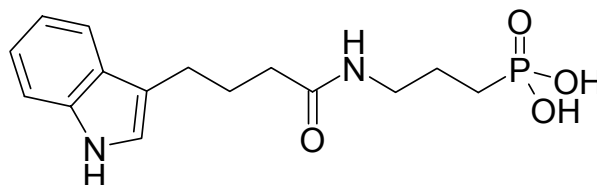
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,55 (t, 1H, *J* = 5,2 Hz, Amido), 8,39 (d, 1H, *J* = 5,4 Hz, Chinolyl), 8,23 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, Chinolyl), 7,78 (m, 1H, Amino), 7,69 (m, 1H, Benzen), 7,63 (m, 1H, Benzen), 7,51 (m, 1H, Benzen), 7,43 (m, 1H, Chinolyl), 7,40-7,32 (m, 2H, Chinolyl überlappt Benzen), 6,48 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz, Chinolyl), 3,36-3,25 (m, 2H, Propylen überlappt Wassersignal), 2,47-2,32 (m, 10H, Piperazinyl überlappt Propylen), 1,81 (m, 2H, Propylen), 1,69 (m, 2H, Propylen), 1,27 (m, 2H, Propylen), 0,85 (m, 2H, Propylen).

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 484,2279 [M + H]⁺ gef.: 484,2247

*Substanz wurde leider vom Kooperationspartner nicht getestet



[3-(4-1*H*-Indol-3-yl-butyrylamino)-propyl]-phosphonsäure (201)

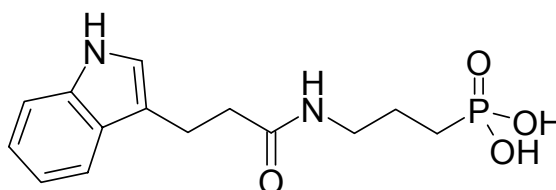


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μ l einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingeeengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,77 (bs, 1H, Indolyl-NH), 7,88 (m, 1H, Amido-NH), 7,48 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, Indolyl), 7,33 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, Indolyl), 7,10 (m, 1H, Indolyl), 7,04 (m, 1H, Indolyl), 6,95 (m, 1H, Indolyl), 3,05 (m, 2H, CH₂), 2,65 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, Butyryl), 2,12 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, Butyryl), 1,85 (m, 2H, Butyryl), 1,63-1,49 (m, 2H, CH₂), 1,46-1,33 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 323,1161 [M + H]⁺ gef.: 323,1153

[3-(3-1*H*-Indol-3-yl-propionylamino)-propyl]-phosphonsäure (202)



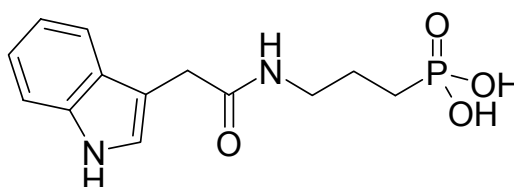
Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μ l einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingeeengt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 10,81 (bs, 1H, Indolyl-NH), 7,98 (m, 1H, Amido-NH), 7,53 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, Indolyl), 7,41 (m, 1H, Indolyl), 7,35 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Indolyl), 7,07 (m, 1H, Indolyl), 6,98 (m, 1H, Indolyl), 3,05 (m, 2H, CH_2), 2,93 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, Propionyl), 2,45 (t, 2H, $J = 8,5$ Hz, Propionyl), 1,65-1,53 (m, 2H, CH_2), 1,51-1,39 (m, 2H, CH_2)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 490,2021 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 490,1999
(hier MS der benzylgeschützten Vorstufe)

[3-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetylamino)-propyl]-phosphonsäure (203)



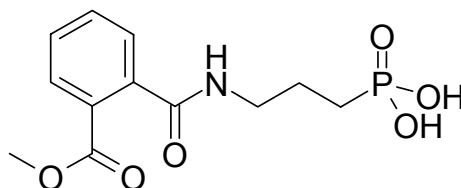
Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μl einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP_{18} -SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 10,94 (bs, 1H, Indolyl-NH), 8,10 (m, 1H, Amido-NH), 7,55 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, Indolyl), 7,34 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Indolyl), 7,22 (m, 1H, Indolyl), 7,07 (m, 1H, Indolyl), 6,98 (m, 1H, Indolyl), 3,50 (s, 2H, Acetyl- CH_2), 3,07 (m, 2H, CH_2), 1,68-1,53 (m, 2H, CH_2), 1,45-1,32 (m, 2H, CH_2)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 476,1865 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 476,1878
(benzylgeschützte Vorstufe)



***N*-(3-Phosphono-propyl)-phthalsäuremethylester (204)**

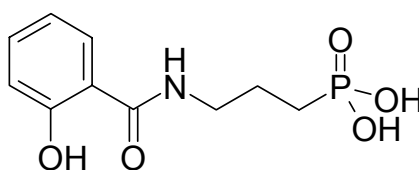


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 µl einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MetOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,51 (m, 1H, Amido-NH), 7,69 (m, 1H, Benzen), 7,60-7,44 (m, 3H, Benzen), 3,22 (m, 2H, CH₂), 1,82-1,61 (m, 2H, CH₂), 1,58-1,33 (m, 2H, CH₂), 1,24 (s, 3H, Methoxy)

HR-ESI-MS [2M + H]⁺ ber.: 601,1352 [2M + H]⁺ gef.: 601,1279

[3-(2-Hydroxy-benzoylamino)-propyl]-phosphonsäure (205)

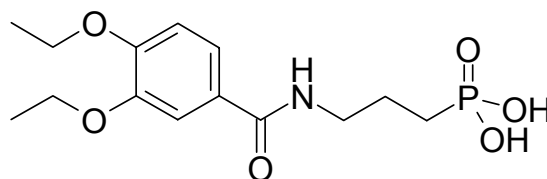


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 µl einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MetOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 258,0531 [M + H]⁺ gef.: 258,0502



[3-(3,4-Diethoxy-benzoylamino)-propyl]-phosphonsäure (206)

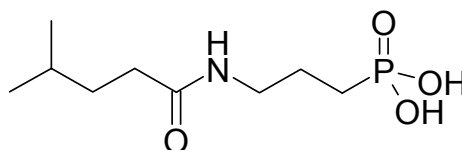


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μ l einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,57 (m, 1H, Amido-NH), 7,47 (m, 2H, Benzoyl), 6,98 (d, 1H, J = 8,9 Hz, Benzoyl), 4,07 (m, 4H, Ethoxy-CH₂), 3,28 (m, 2H, CH₂), 1,79-1,65 (m, 2H, CH₂), 1,60-1,45 (m, 2H, CH₂), 1,35 (t, 2H, J = 6,9 Hz, Ethoxy-CH₃), 1,27 (t, 2H, J = 6,5 Hz, Ethoxy-CH₃)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 332,1263 [M + H]⁺ gef.: 332,1289

[3-(4-Methyl-pentanoylamino)-propyl]-phosphonsäure (207)



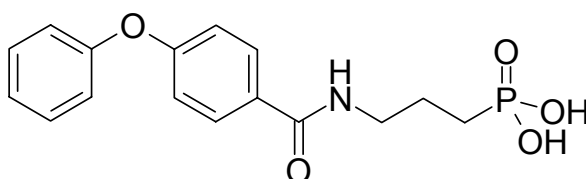
Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μ l einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 7,89 (bs, 1H, NH), 7,47-7,12 (bs, 2H, Phosphonsäure), 3,07 (m, 2H, CH_2), 2,07 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, Pentanoyl), 1,69-1,33 (m, 7H, CH überlappt Pentanoyl und CH_2), 0,86 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz, CH_3)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 238,1208 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 238,1245

[3-(4-Phenoxy-benzoylamino)-propyl]-phosphonsäure (208)

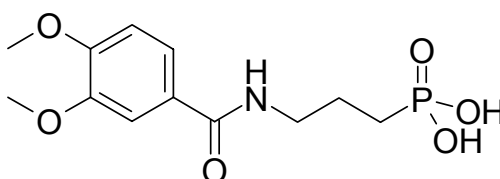


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μl einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP_{18} -SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,66 (m, 1H, Amido-NH), 7,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Benzen), 7,43 (m, 2H, Benzen), 7,20 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, Benzen), 7,06 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, Benzen), 7,01 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, Benzen), 3,27 (m, 2H, CH_2), 1,81-1,66 (m, 2H, CH_2), 1,55-1,39 (m, 2H, CH_2)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 336,1001 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 336,1010

[3-(3,4-Dimethoxy-benzoylamino)-propyl]-phosphonsäure (209)



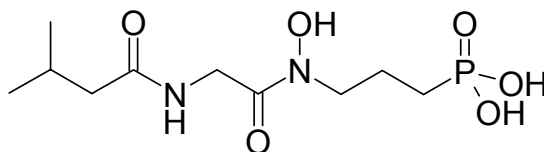


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 640 μ l einer Stammlösung von **198** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (6,4 mg) Amin; die dibenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,58 (m, 1H, Amido-NH), 7,54-7,46 (m, 2H, Benzen), 7,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Benzen), 3,82 (m, 6H, Methoxy), 3,27 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,67 (m, 2H, CH₂), 1,60-1,43 (m, 2H, CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 304,0950 [M + H]⁺ gef.: 304,0971

(3-{Hydroxy-[2-(3-methyl-butrylamino)-acetyl]-amino}-propyl)-phosphonsäure (210)

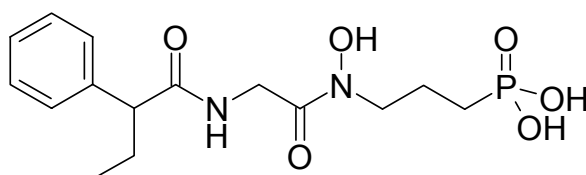


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 7,79 (m, 1H, NH), 3,96 (m, 2H, CH₂), 3,51 (m, 2H, CH₂), 2,00 (m, 2H, Butyryl), 1,80-1,62 (m, 2H, CH₂), 1,55-1,36 (m, 2H, CH₂), 1,24 (m, 1H, CH), 0,89 (d, 6H, J = 5,9 Hz, CH₃)



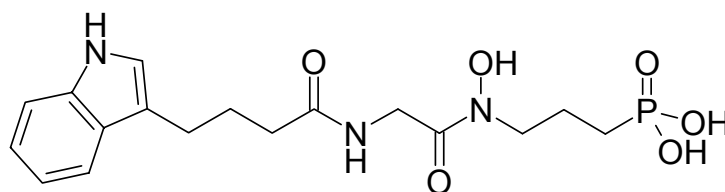
(3-{Hydroxy-[2-(2-phenyl-butyrylamino)-acetyl]-amino}-propyl)-phosphonsäure (211)



Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO + 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 7,37-7,24 (m, 4H, Phenyl), 7,20 (m, 1H, Phenyl), 4,02 (m, 2H, CH₂), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,77-1,66 (m, 2H, CH₂), 1,64-1,55 (m, 2H, CH₂), 1,48-1,35 (m, 2H, CH₂), 1,23 (m, 1H, CH), 0,82 (t, 3H, *J* = 6,1 Hz, CH₃)

(3-{Hydroxy-[2-(4-1*H*-indol-3-yl-butyrylamino)-acetyl]-amino}-propyl)-phosphonsäure (212)

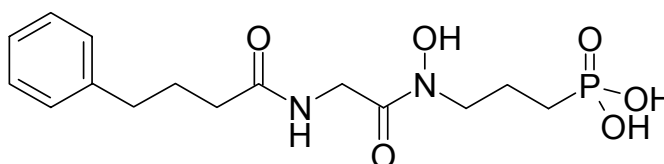


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO} + 1 \text{ Tropfen } \text{D}_2\text{O}$) = δ (ppm) 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, Indolyl), 7,33 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, Indolyl), 7,11 (s, 1H, Indolyl), 7,06 (m, 1H, Indolyl), 6,96 (m, 1H, Indolyl), 3,98 (s, 2H, CH_2), 2,68 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Butyryl), 2,21 (m, 2H, CH_2), 1,87 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, Butyryl), 1,81-1,66 (m, 2H, CH_2), 1,48-1,35 (m, 2H, CH_2), 1,24 (m, 2H, Butyryl)

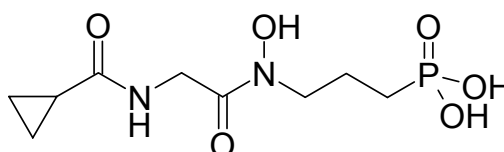
(3-{Hydroxy-[2-(4-phenyl-butyrylamino)-acetyl]-amino}-propyl)-phosphonsäure (213)



Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μl einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über $\text{RP}_{18}\text{-SPE}$ -Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO} + 1 \text{ Tropfen } \text{D}_2\text{O}$) = δ (ppm) 7,30 (m, 2H, Phenyl), 7,21 (m, 3H, Phenyl), 3,99 (s, 2H, CH_2), 3,40 (m, 2H, CH_2 überlappt HDO-Signal), 2,59 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Butyryl), 2,18 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, Butyryl), 1,86-1,67 (m, 4H, CH_2 überlappt Butyryl), 1,59-1,43 (m, 2H, CH_2)

(3-{[2-(Cyclopropanecarbonyl-amino)-acetyl]-hydroxy-amino}-propyl)-phosphonsäure (214)

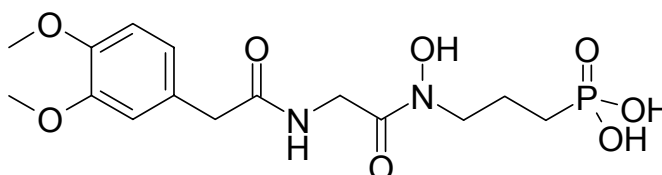




Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,13 (m, 1H, NH), 7,40-7,04 (m, 3H, OH), 4,00 (m, 2H, CH₂), 3,52 (m, 2H, CH₂), 1,78-1,60 (m, 3H, CH₂ überlappt CH), 1,56-1,38 (m, 2H, CH₂), 0,66 (m, 4H, Cyclopropyl)

[3-({2-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylamino]-acetyl}-hydroxy-amino)-propyl]-phosphonsäure (215)

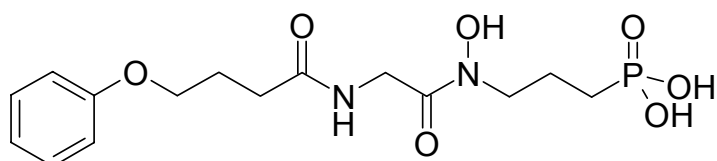


Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO + 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 6,93 (s, 1H, Phenyl), 6,86 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Phenyl), 6,79 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 3,98 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, Methoxy), 3,72 (s, 3H, Methoxy), 3,41 (m, 2H, CH₂ überlappt HDO-Signal), 3,17 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 1,78-1,68 (m, 2H, CH₂), 1,52-1,39 (m, 2H, CH₂)



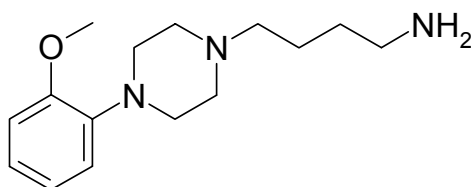
(3-{Hydroxy-[2-(4-phenoxy-butyrylamino)-acetyl]-amino}-propyl)-phosphonsäure (217)



Herstellung Nach **AAV 11** aus entsprechend substituiertem Harz **200** und 970 μ l einer Stammlösung von **199** (100 mg Amin in 10 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (9,7 mg) Amin; die trisbenzyl-geschützte Zwischenstufe wird in MeOH aufgenommen und in Anwesenheit von Pd/C für 120 Minuten bei 1,5 bar hydriert, eine Abtrennung des Katalysators erfolgt über RP₁₈-SPE-Kartuschen; der Rückstand wird im Teilvakuum zur Trockne eingengt.

¹H-NMR (400 MHz, [D₆]-DMSO + 1 Tropfen D₂O) = δ (ppm) 7,29 (m, 2H, Phenoxy), 6,93 (m, 3H, Phenoxy), 3,98 (m, 4H, CH₂ überlappt Butyryl), 2,33 (m, 2H, CH₂), 2,06 (m, 2H, Butyryl), 1,95 (m, 2H, CH₂), 1,74 (m, 2H, CH₂), 1,50 (m, 2H, Butyryl)

4-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-butylamin (219)



Herstellung Das Trihydrochlorid des Amino-Templates wurde von der Arbeitsgruppe um Professor Holger Stark zur Verfügung gestellt. Zur Freisetzung der freien Base wird das Trihydrochlorid in Methanol/Wasser (2:1) gelöst und anschließend über einen stark basischen Ionenaustauscher eluiert. Dabei ist die freie Base in den ersten Fraktionen enthalten. Wasser und Methanol werden im Teilvakuum schonend entfernt und das Amin wird umgehend weiter umgesetzt.

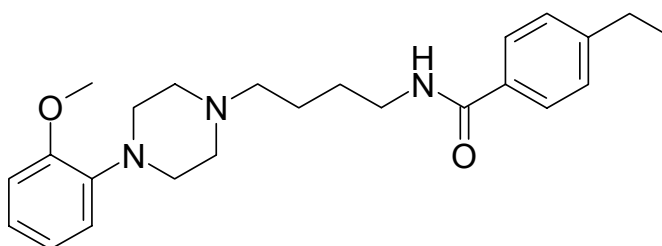
Ausbeute 97%



Reinheit HPLC 95,3% (bei 254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 6,91 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,48 (m, 4H, überlappt DMSO-Peak), 2,30 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,35 (m, 2H)

4-Ethyl-*N*-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]butyl}benzamid (231)



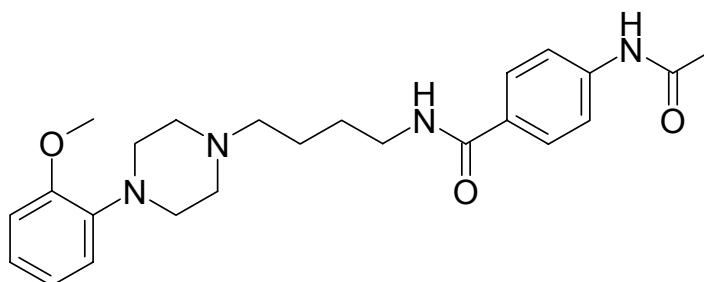
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μ l einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 95,3% (bei 254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,32 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,76 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 6,91 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H₂O, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,64 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 2,34 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (t, 3H, J = 7,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 396,2651 [M + H]⁺ gef.: 396,2648

4-Acetylamino-*N*-{4-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (232)





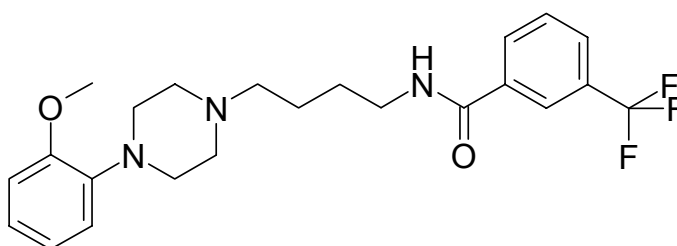
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 µl einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 92,6% (bei 254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,08 (s, 1H), 8,27 (t, 1H, *J* = 5.6 Hz), 7,78 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,91 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H₂O, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (m, 4H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 425,2553 [M + H]⁺ gef.: 425,2539

***N*-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]butyl}-3-(trifluormethyl)benzamid
(236)**



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 µl einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

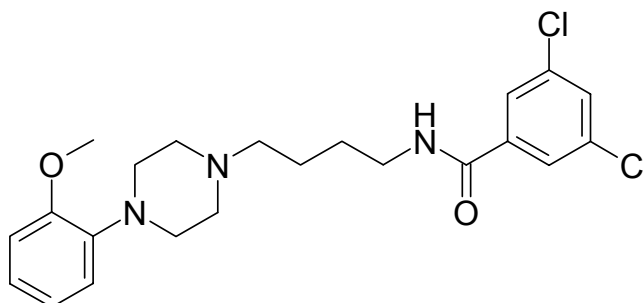
Reinheit HPLC 91,1% (bei 254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,69 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 8,18 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,71 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H₂O, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1,55 (m, 4H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 436,2212 [M + H]⁺ gef.: 436,2214



3,5-Dichlor-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (237)



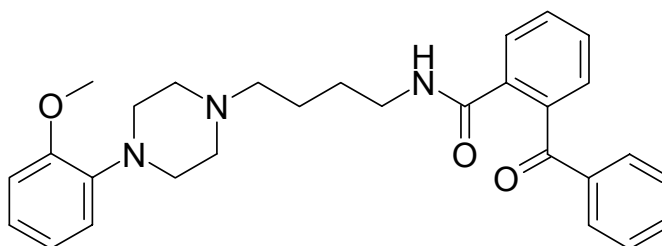
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μ l einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 87,1% (bei 254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,64 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,86 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz), 7,78 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H_2O , 6H), 2,95 (m, 4H), 2,34 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,56 (m, 2H), 1,50 (m, 2H)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 436,1559 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 436,1584

2-Benzoyl-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (241)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μ l einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin

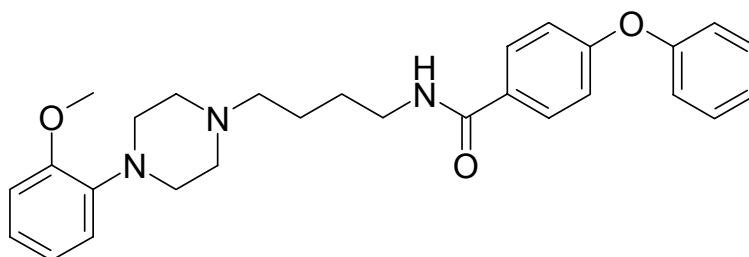
Reinheit HPLC 87,4% (bei 254 nm)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 7,70 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,51 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (d, 2H, $J = 6,9$ Hz), 7,06 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (m, 6H überlappt H_2O), 2,90 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,37 (m, 2H)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 472,2600 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 472,2566

***N*-{4-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]butyl}-4-phenoxybenzamid (242)**



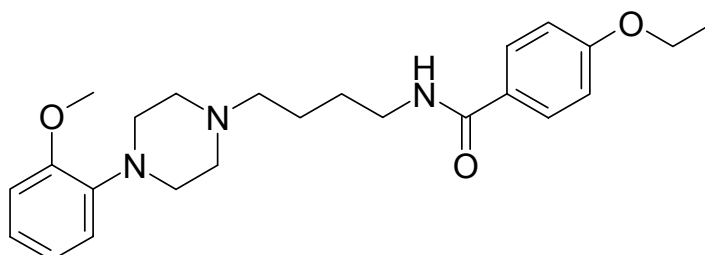
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μl einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 94,6% (bei 254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 8,36 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,02 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H_2O , 6H), 2,95 (m, 4H), 2,34 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,53 (m, 4H)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 460,2600 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 460,2588

4-Ethoxy-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (243)





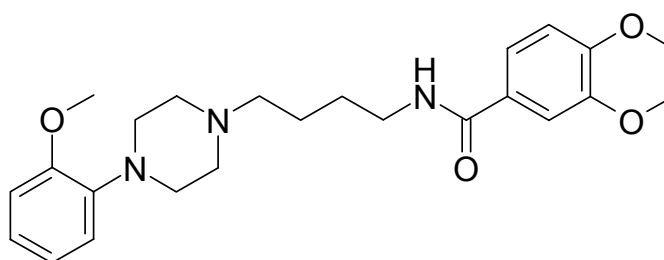
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μl einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 94,9% (bei 254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = 8,24 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,95 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 4,08 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,76 (s, 3H), 3,26 (m überlappt H_2O , 6H), 2,95 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,33 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 412,2600 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 412,2619

3,4-Dimethoxy-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (244)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μl einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

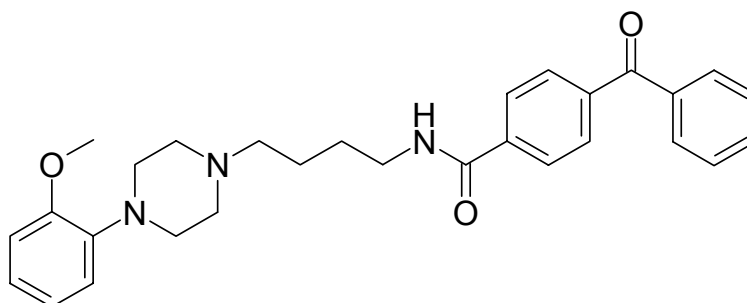
Reinheit HPLC 92,0% (bei 254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,27 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 2,1/8,3$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,28 (m überlappt H_2O , 6H), 2,95 (m, 4H), 2,34 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (m, 4H)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 428,2549 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 428,2519



4-Benzoyl-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (245)



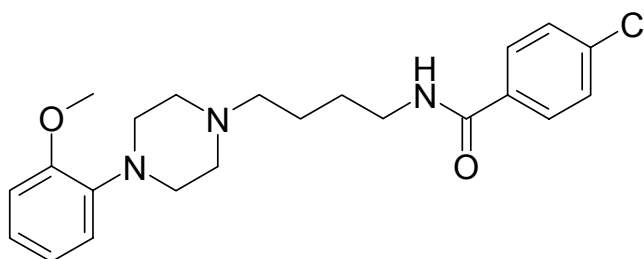
Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μ l einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 95,3% (bei 254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,63 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 7,99 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,79 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,70 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,58 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,31 (m überlappt H_2O , 6H), 2,94 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H) (Signalsätze stimmen bis auf minimale Abweichungen mit Literaturwerten überein¹³¹)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 472,2600 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 472,2612

4-Chlor-*N*-{4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}benzamid (246)



Herstellung Nach **AAV 3** aus entsprechend substituiertem Harz **74** und 815 μ l einer Stammlösung von **219** (130 mg Amin in 20 ml THF), dies entspricht 0,02 mmol (5,3 mg) Amin.

Reinheit HPLC 92,0% (bei 254 nm)



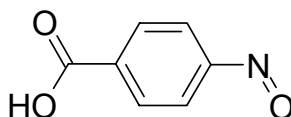
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,50 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 7,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,53 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,27 (m overlapping H_2O , 6H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,54 (m, 4H)

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 402,1948
(Maybridge HTS-Substanz)

$[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 402,1973

7.4 Substanzen zu Kapitel 3

4-Nitrosobenzoessäure (252)



Herstellung A: 25,6 g Oxon (mindestens 5% aktiven Sauerstoff) werden in 200 ml demineralisiertem Wasser gelöst. In einem weiteren Kolben werden 6,86 g (50 mmol) 4-Aminobenzoessäure in ca. 100 ml demineralisiertem Wasser gelöst und mit 10 ml Phosphorsäure versetzt. Zu dieser Lösung wird die Oxon-Lösung über 120 Minuten hinzuge tropft, wobei ein gelber Niederschlag entsteht. Der Niederschlag wird über einer Fritte abgesaugt und zweimal mit je 50 ml einer Salzsäurelösung ($c = 2$ mol/l) intensiv gewaschen. Anschließend erfolgt eine Umkristallisation aus Ethanol (Ausbeute hier 68 %).

B: Alternativ erfolgt die Herstellung nach Melnikov et al.¹⁵⁶ in einem Zweiphasensystem. Dazu werden 2,75 g (0,02 mmol) 4Aminobenzoessäure in 250 ml eines 1:1 Dichlormethan/Diethylether-Gemisches gelöst. Anschließend werden 0,66 g (2 mmol) Dinatriumwolframat Dihydrat, 1 ml 85% Phosphorsäure, 0,2 g (0,62 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 20 ml (0,2 mol) 30% Wasserstoffperoxid-Lösung hinzugefügt. Die resultierende Suspension wird für drei Stunden bei 35-40 °C gerührt. Danach wird die grünliche organische Phase abgetrennt und je zweimal mit 100 ml Salzsäure ($c = 0,01$ mol/l) und 100 ml demineralisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und überschüssiges Lösungsmittel im Teil-Vakuum entfernt.

Ausbeute 86% (nach Methode **B**)



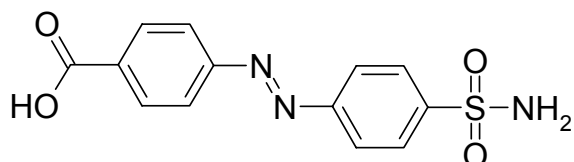
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) δ (ppm) = 13,60 (bs, 1H, Carbonsäure), 8,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Benzen), 8,04 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Benzen)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) δ (ppm) = 166,2, 134,2, 120,6

Elementaranalyse	%C ber.:	55,64	%C gef.:	55,47
	%H ber.:	3,33	%H gef.:	3,51
	%N ber.:	9,27	%N gef.:	9,34

Schmelzpt. Zersetzung bei 246 °C

4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)-benzoesäure (253)



Herstellung A: Zu 3,02 g (0,02 mol) **252** werden 3,42 g Sulfanilamid und 100 ml Eisessig hinzugefügt. Die Suspension wird für vier Stunden refluxiert und färbt sich innerhalb weniger Minuten rot. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird überschüssige Essigsäure im Teilvakuum entfernt, wobei mehrfach 4 ml Toluol hinzugefügt werden. Der rotbraune Rückstand wird in 150 ml demineralisiertem Wasser suspendiert. Anschließend wird solange konzentrierte Natriumhydroxidlösung hinzugefügt, bis eine klare dunkelbraune Lösung erhalten wird. Nach dreimaligem Ausschütteln mit 50 ml Ethylacetat beginnt ein Niederschlag in der wässrigen Phase auszufallen. Dieser wird abgesaugt, in 100 ml Salzsäure ($c = 2 \text{ mol/l}$) suspendiert und abermals für 15 Minuten refluxiert. Das entstandene rote amorphe Pulver wird abgesaugt und getrocknet.

B: Die Aufreinigung kann auch alternativ durch Ausschütteln der protonierten Säure mit Ethylacetat erfolgen. Dazu wird der nach Methode A erhaltene rotbraune Rückstand abermals in Wasser suspendiert und durch Zugabe von konzentrierter Natriumhydroxidlösung gelöst. Nachdem die Lösung dreimal mit 50 ml Ethylacetat gewaschen wurde, wird nun der pH-Wert mit verdünnter Salzsäure auf $\text{pH} = 6$ eingestellt. Es wird nun mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, bis keine nennenswerten Produktmengen mehr in der organischen Phase enthalten sind.



Ausbeute 93%

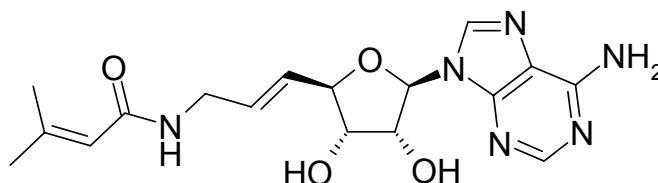
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) δ (ppm) = 13,48 (bs, 1H, Carbonsäure), 8,17 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Benzen), 8,07 (d, 4H, J = 8,7 Hz, Benzen), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Hz, Benzen), 7,54 (bs, 2H, Sulfamoyl)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) δ (ppm) = 166,5, 154,0, 153,2, 146,4, 133,4, 130,6, 127,0, 123,1, 122,7

Elementaranalyse	%C ber.:	51,14	%C gef.:	51,13
	%H ber.:	3,63	%H gef.:	3,61
	%N ber.:	13,76	%N gef.:	14,05

Schmelzp. Zersetzung ab 321 °C

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-3,3-dimethyl-acrylamid (258)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

Ausbeute 87%

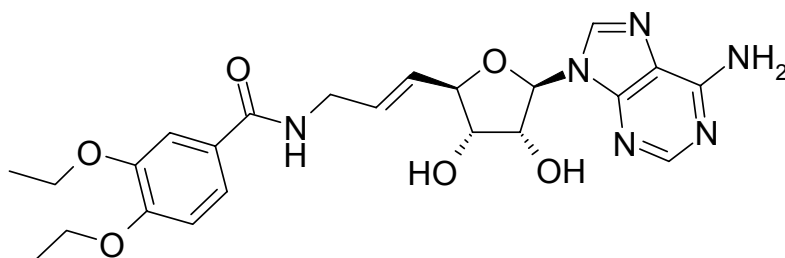
Reinheit HPLC nach MPLC = 93,5% (254 nm)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = 8,28 (bs, 1H), 8,14 (bs, 1H), 7,85 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,22 (bs, 2H), 5,88 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,77 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,47 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 4,67 (q, 1H, J = 5,2 Hz), 4,31 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 4,10 (q, 1H, J = 5,3 Hz), 3,72 (q, 2H, J = 4,9 Hz), 3,32 (m, 1H, overlapping H_2O), 2,07 (d, 3H, J = 1,1 Hz), 1,78 (d, 3H, J = 1,1 Hz)

HR-ESI-MS	$[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 375,1781	$[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 375,1803
-----------	--	--



***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-3,4-diethoxy-benzamid (**259**)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

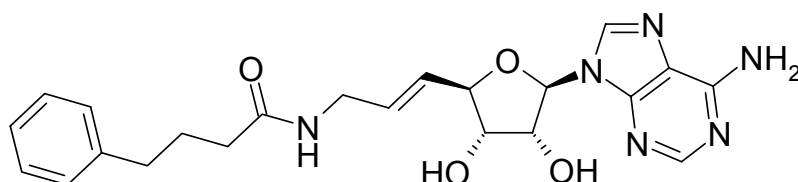
Ausbeute 100%

Reinheit HPLC nach MPLC = 86,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,47 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 8,29 (bs, 1H), 8,08 (bs, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,21 (bs, 2H), 6,99 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 5,89 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz), 5,81 (m, 2H), 5,48 (m, 1H), 5,26 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,06 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 1,33 (t, 6H, *J* = 6,7 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 485,2149 [M + H]⁺ gef.: 485,2130

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-4-phenylbutanamid (**260**)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.



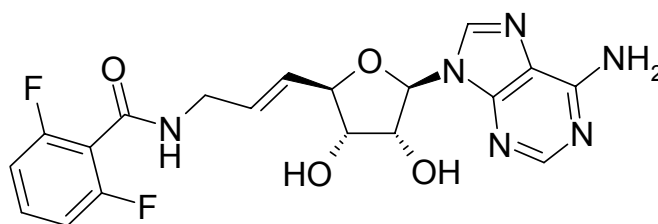
Ausbeute 100%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,7% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H), 8,14 (bs, 1H), 7,92 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,27 (m, 2H), 7,22 (bs, 2H), 7,16 (m, 3H), 5,88 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 5,78 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,47 (bs, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,65 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 4,30 (m, 1H), 4,1 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 3,70 (m, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,10 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,79 (m, 2H, J = 7,6 Hz)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 439,2094 [M + H]⁺ gef.: 439,2102

***N*-{(E)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-2,6-difluorbenzamid (261)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

Ausbeute 96%

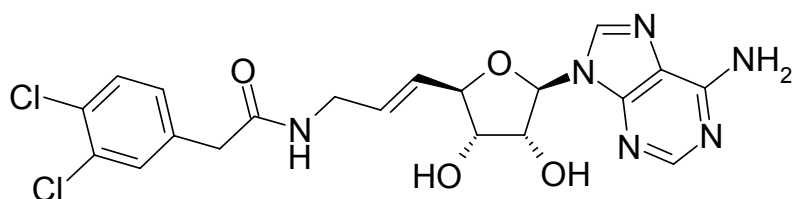
Reinheit HPLC nach MPLC = 95,1% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,85 (m, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,14 (bs, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,22 (bs, 2H), 7,14 (m, 2H), 5,91 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 2H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 433,1436 [M + H]⁺ gef.: 433,1440



***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-2-(3,4-dichlorophenyl)acetamid (**262**)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

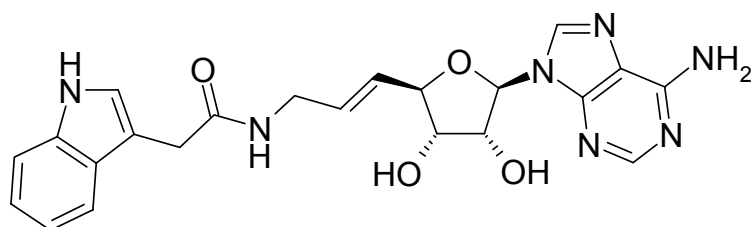
Ausbeute 99%

Reinheit HPLC nach MPLC = 99,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,27 (s, 1H), 8,21 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,16 (bs, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,23 (bs, 2H), 5,89 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 5,82 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,49 (d, 1H, J = 5,9 Hz), 5,25 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,73 (m, 2H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 479,1001 [M + H]⁺ gef.: 479,0990

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl)-(1*H*-indol-3-yl)acetamid (**263**)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.



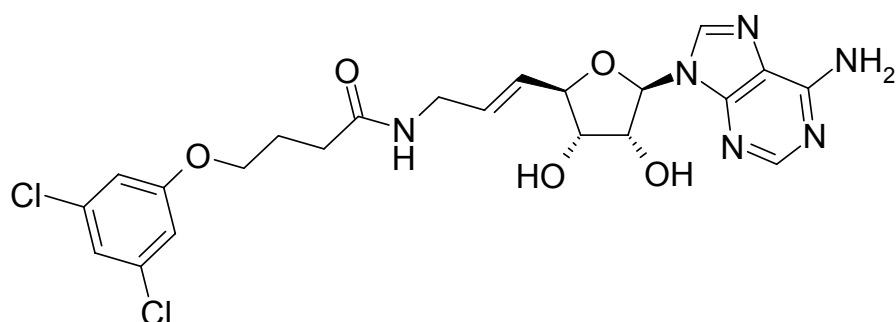
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 91,9% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 10,80 (bs, 1H), 8,26 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,99 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,23 (bs, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,88 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 5,76 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,52 (bs, 2H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 450,1890 [M + H]⁺ gef.: 450,1913

***N*-{(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl}-4-(3,5-dichlorphenoxy)butanamid (264)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

Ausbeute 98%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100,0% (254 nm)

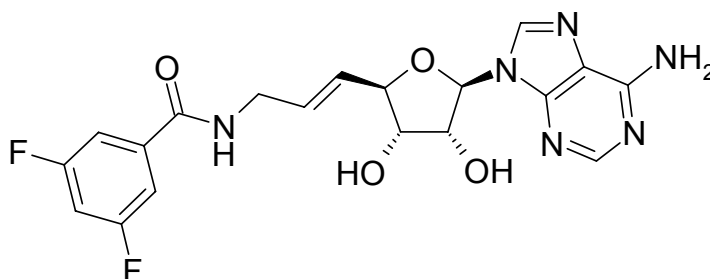
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,29 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 6,2/2,7 Hz), 7,25 (bs, 2H), 7,14 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 5,79 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,05 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,71 (q, 2H, J = 5,2 Hz), 2,29 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,95 (m, 2H)



HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 545,1083[M + H]⁺ gef.: 545,1102

***N*}-[(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl]-3,5-difluorbenzamid (265)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

Ausbeute 93%

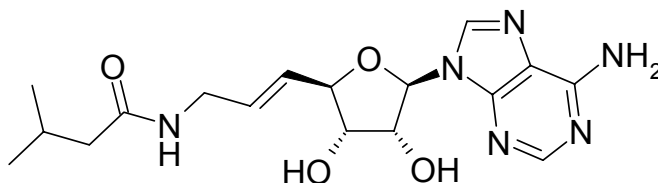
Reinheit HPLC nach MPLC = 92,9% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,81 (m, 1H), 8,28 (bs, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (t, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,21 (bs, 2H), 5,88 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,92 (m, 2H)

HR-ESI-MS

[M + H]⁺ ber.: 433,1436[M + H]⁺ gef.: 433,1460

***N*}-[(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl]-(2-methyl)butanamid (266)**





Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

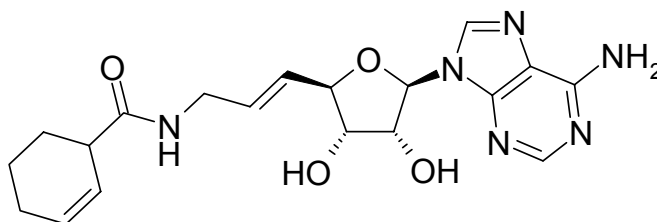
Ausbeute 95%

Reinheit HPLC nach MPLC = 97,0% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,25 (bs, 1H), 8,13 (bs, 1H), 7,89 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 7,21 (bs, 1H), 5,87 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,71 (m, 2H), 4,63 (t, 1H, J = 4,81 Hz), 4,29 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 4,09 (t, 1H, J = 5,0 Hz), 3,68 (m, 2H), 0,99 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 0,84 (m, 7H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 399,1757 [M + H]⁺ gef.: 399,1784

***N*-(*E*)-3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-Amino-9*H*-purin-9-yl)-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl]prop-2-enyl]-cyclohex-2-en-1-carboxamid (267)**



Herstellung Aktivierung von mit der entsprechenden Carbonsäure substituiertem **255** nach **AAV 10** zu entsprechend substituiertem **256** und anschließende Übertragung auf 0,03 mmol (8,8 mg) Templat **IV** nach **AAV 11**.

Ausbeute 87%

Reinheit HPLC nach MPLC = 95,4% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) δ (ppm) = 8,28 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,26 (bs, 2H), 5,89 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 5,73 (bm, 2H), 5,65 (bs, 2H), 5,47 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,03 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 423,1757 [M + H]⁺ gef.: 423,1719



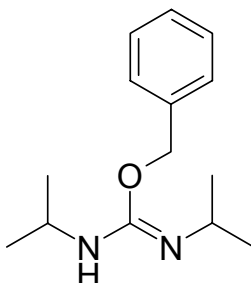
Synthese und Beladung von Polyethylen-Harzen (PEI-Harze) (268 und 269 A-D)

Die Synthese des PEI-Harzes erfolgt nach der von Rademann et al.¹⁵³ publizierten Vorschrift. Dazu werden 5 g Polyethylenimin linear (15,28 mmol; Sigma-Aldrich Nr. 46,853-3) in 8 ml frisch getrocknetem THF gelöst. Zusätzlich werden 3,137 g (23,38 mmol) Terephthalaldehyd in 25 ml frisch getrocknetem THF gelöst, so dass ein Verhältnis Crosslinker/PEI von 1,53 erhalten wird. Beide Lösungen werden vereint und bei 40-45 °C gerührt. Nach 10-15 Minuten bewegt sich der Rührer nicht mehr und eine beginnende Eintrübung des Polymers kann beobachtet werden. Nach weiteren drei Stunden liegt eine weisse gummiartige Masse vor, die nun grob zerstoßen wird. Die erhaltenen Brocken werden in 66 ml frisch getrocknetem THF suspendiert und es werden 2,65 g (70,1 mmol) Natriumborhydrid zur Suspension gegeben. Nach 10 Minuten werden 33 ml Methanol hinzugefügt und die Suspension wird für 16 Stunden geschüttelt. Die Reaktion wird IR-spektroskopisch überwacht, wobei die charakteristische Imin-Bande bei 1650 cm⁻¹ langsam verschwindet. Das Polymer wird nun abgesaugt und intensiv mehrfach mit THF gewaschen. Nach Überführung in ein 1000 ml Becherglas werden vorsichtig (starke Gasentwicklung!!) 400 ml Salzsäurelösung (c = 1 mol/l) hinzugefügt, wobei das Polymer stark aufquillt. Alle zehn Minuten werden 80 ml Wasser ergänzt und die Suspension wird für 60 Minuten gerührt. Das Polymer wird nun über eine Fritte abgesaugt und intensiv mit demineralisiertem Wasser (dreimal), mit Natriumhydroxidlösung (c = 2 mol/l) (dreimal; Polymer fällt stark zusammen), demineralisiertem Wasser (sechsmal) und mit Methanol (dreimal, wobei das Polymer wieder stark aufquillt) gewaschen. Portionsweise wird die weisse Masse nun vorsichtig durch ein Sieb mit der Porengröße 400 µm gedrückt und die erhaltenen Bruchstücke mit viel Dichlormethan gewaschen, über einen Büchnertrichter abgesaugt und anschließend im Teilvakuum getrocknet (**268**). Zur Einführung des Hexansäurespacers zu **269 A** werden 3,5 g **268** (2-3 mmol) in 40 ml DMF gegeben. Parallel dazu werden 9,9 g (28 mmol) Fmoc-Aminohexansäure¹⁷² in 30 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung werden 3,78 g (28 mmol) HOBt und 4,34 ml (28 mmol) DIC hinzugefügt, die Lösung wird für 2 Stunden geschüttelt. Anschließend werden beide Lösungen unter Zugabe von 100 ml DMF vereint und für 12 Stunden geschüttelt. Die Kontrolle des Beladungsgrades erfolgt photometrisch nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe. Überschüssige freie Aminogruppen von **269 A** werden nun durch Acetylierung gekappt. Dazu werden 3 g **269 A** in 150 ml eines 4:1:1-Gemisches aus DMF, Acetanhydrid und Pyridin suspendiert und für 60 Minuten geschüttelt. Die Suspension wird über eine Fritte abgesaugt und je dreimal mit DMF und DCM gewaschen. Das Polymer **269 B** wird nun im Teilvakuum getrocknet. Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen werden 1,5 g **269 B** in 60 ml 20% Piperidinlösung in DMF für 30 Minuten geschüttelt. Das erhaltene Polymer **269 C** wird intensiv mit DMF gewaschen. Die Beladung von **269 C** zu **269 D** erfolgt analog **AAV 4**, Beladung des Linkers, Aktivierung und Abspaltung erfolgen analog der Vorschriften **AAV 5**, **10** und **11**.



7.5 Substanzen zu Kapitel 4

O-Benzyl-*N,N'*-diisopropyl-isoharnstoff (277)



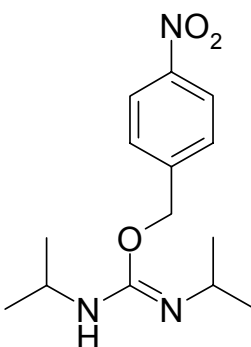
Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 88%

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 7,35 (m, 4H, Benzen), 7,27 (m, 1H, Benzen), 4,99 (m, 3H, Benzyl- CH_2 überlappt NH), 3,69 (m, 1H, CH), 3,39 (m, 1H, CH), 1,07 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, CH_3), 0,99 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, CH_3)

Substanz ist kommerziell verfügbar

N,N'-Diisopropyl-O-(4-nitrobenzyl)-isoharnstoff (278)



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**, wobei 25 ml frisch getrocknetes THF dem Ansatz hinzugefügt werden.

Ausbeute 82%



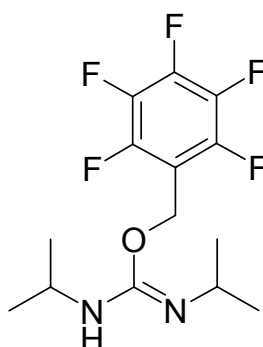
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,22 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Benzen), 7,62 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Benzen), 5,16 (s, 2H, Benzyl- CH_2), 5,11 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, NH_2) 3,77 (m, 1H, CH), 3,42 (m, 1H, CH), 1,09 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 0,96 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 149,8, 146,5, 146,2, 127,9, 123,2, 64,3, 44,5, 42,8, 24,5, 23,4

Elementaranalyse	%C ber.:	60,20	%C gef.:	60,58
	%H ber.:	7,58	%H gef.:	7,22
	%N ber.:	15,04	%N gef.:	14,95

Substanz ist kommerziell verfügbar

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl-isoharnstoff (279)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 93%

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 5,08 (m, 3H, Benzyl- CH_2 überlappt NH), 3,57 (m, 1H, CH), 3,35 (m, 1H, CH), 1,01 (d, 6H, $J = 6,3$ Hz, CH_3), 0,93 (d, 6H, $J = 5,8$ Hz, CH_3)

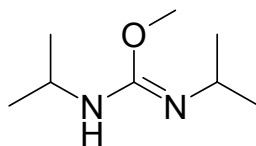
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 149,3, 146,0, 144,0, 141,2, 139,2, 137,7, 135,7, 111,8, 53,5, 44,3, 42,8, 24,3, 23,1

$^{19}\text{F-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 138,0 (m, 2F), 151 (t, 1F, $J = 22,0$ Hz), 159,1 (m, 2F)

Elementaranalyse	%C ber.:	51,85	%C gef.:	51,84
	%H ber.:	5,28	%H gef.:	5,32
	%N ber.:	8,64	%N gef.:	8,45



***N,N'*-Diisopropyl-*O*-methyl-isoharnstoff (280)**



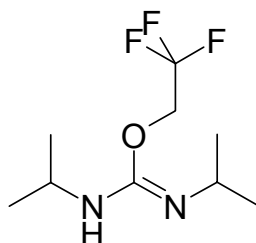
Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 87%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 4,83 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 3,62 (m, 1H, CH), 3,48 (s, 3H, Methyl), 3,34 (m, 1H, CH), 1,05 (d, 6H, J = 6,5 Hz, CH₃), 0,96 (d, 6H, J = 6,1 Hz, CH₃)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 151,0, 51,7, 44,4, 42,6, 24,6, 23,3
Substanz ist literaturbekannt

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-2,2,2-trifluorethyl-isoharnstoff (281)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 85%

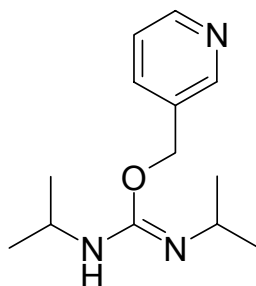
¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 5,29 (d, 1H, J = 6,0 Hz, NH), 4,59 (q, 2H, J = 9,3 Hz, CH₂), 3,65 (m, 1H, CH), 3,40 (m, 1H, CH), 1,08 (d, 6H, J = 6,4 Hz, CH₃), 0,97 (d, 6H, J = 6,1 Hz, CH₃)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 148,9, 124,1, 59,8, 44,4, 43,0, 24,3, 23,1



Elementaranalyse	%C ber.:	47,78	%C gef.:	47,67
	%H ber.:	7,57	%H gef.:	7,64
	%N ber.:	12,38	%N gef.:	12,05

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-(1-[pyrid-3-yl]methyl)-isoharnstoff (282)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

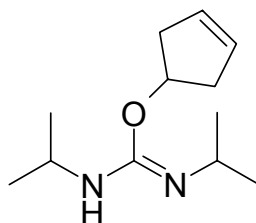
Ausbeute 82%

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,59 (m, 1H, Pyridyl), 8,49 (m, 1H, Pyridyl), 7,78 (m, 1H, Pyridyl), 7,37 (m, 1H, Pyridyl), 5,11-5,01 (m, 3H, Methylen überlappt NH), 3,70 (m, 1H, CH), 3,40 (m, 1H, CH), 1,06 (d, 6H, J = 6,5 Hz, CH₃), 0,99 (d, 6H, J = 6,1 Hz, CH₃)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 150,0, 140,9, 140,4, 135,3, 133,5, 123,1, 63,1, 44,5, 42,7, 24,5, 23,3

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 236,1763 [M + H]⁺ gef.: 236,1777

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-(cyclopent-3-en-1-yl)-isoharnstoff (283)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.



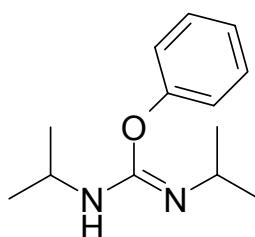
Ausbeute 93%

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 5,69 (s, 2H, HC=CH), 5,25 (m, 1H, CH-Cyclopentenol), 4,80 (s, 1H, NH), 3,58 (m, 1H, CH) 3,36 (m, 1H, CH), 2,58 (dd, 2H, $J = 6,9/16,0$ Hz, CH_2), 2,26 (dd, 2H, $J = 2,6/16,0$ Hz, CH_2), 1,01 (d, 6H, $J = 6,2$ Hz, CH_3), 0,96 (d, 6H, $J = 6,0$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 149,9, 128,3, 72,7, 44,3, 42,7, 39,2, 24,4, 23,3

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 211,1810 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 211,1779

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-phenyl-isoharnstoff (284)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 70%

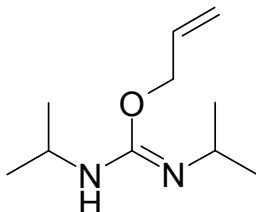
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,22 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Benzen), 7,62 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, Benzen), 5,16 (s, 2H, Benzyl- CH_2), 5,11 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, NH_2) 3,77 (m, 1H, CH), 3,42 (m, 1H, CH), 1,09 (d, 6H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 0,96 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 149,8, 146,5, 146,2, 127,9, 123,2, 64,3, 44,5, 42,8, 24,5, 23,4

HR-ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ber.: 220,1576 $[\text{M} + \text{H}]^+$ gef.: 220,1522



***N,N'*-Diisopropyl-*O*-(prop-2-en-1-yl)-isoharnstoff (285)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

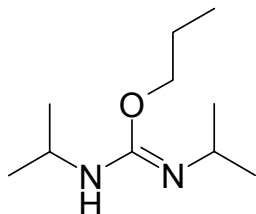
Ausbeute 87% (nach Vakuumdestillation)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 5,98-5,90 (m, 1H, Allyl-CH), 5,27-5,23 (dd, 1H, $J = 1,7/17,3$ Hz, Allyl-CH₂), 5,13-5,10 (dd, 1H, $J = 1,4/10,5$ Hz, Allyl-CH₂), 4,93 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, NH₂), 4,44 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz, Allyl-CH₂), 3,73-3,63 (m, 1H, CH), 3,39-3,34 (m, 1H, CH), 1,07 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, CH₃), 0,96 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]$ -DMSO) = δ (ppm) 150,0, 134,5, 115,6, 64,4, 44,4, 42,6, 24,6, 23,3

Elementaranalyse	%C ber.:	65,18	%C gef.:	64,79
	%H ber.:	10,94	%H gef.:	10,60
	%N ber.:	15,02	%N gef.:	15,31

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-propyl-isoharnstoff (286)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**.

Ausbeute 84%

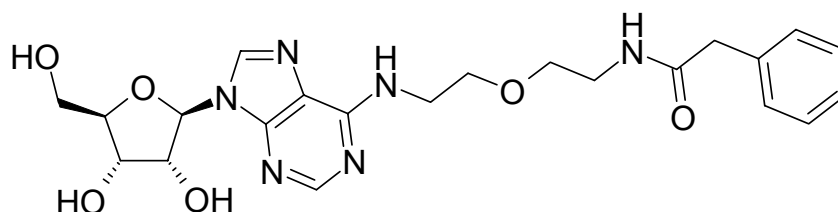


¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 4,82 (m, 1H, NH), 3,83 (q, 2H, J = 6,5 Hz, Propyl), 3,65 (m, 1H, CH), 3,33 (m, 1H, überlagert von Wasser, CH), 1,56 (m, 2H, Propyl), 1,06 (d, 6H, J = 6,3 Hz, CH₃), 0,97 (d, 6H, J = 6,0 Hz, CH₃), 0,89 (t, 3H, J = 7,4 Hz, Propyl)

¹³C-NMR (126 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 150,6, 65,4, 44,4, 42,7, 24,6, 23,3, 21,8, 10,5

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 187,1810 [M + H]⁺ gef.: 187,1770

*N*⁶-(2-[2-{1-Phenyl-methyl}amidoethoxy]ethyl)adenosin (292)



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

Ausbeute 84%

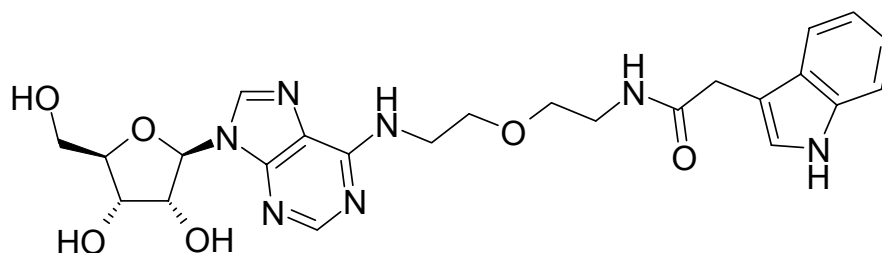
Reinheit HPLC nach MPLC = 99,8% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,36 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 8,08 (m, 1H, Amido), 7,75 (s, 1H, stark verbreitert, *N*⁶-H), 7,29-7,16 (m, 5H, Benzen), 5,88 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,43 (m, 1H, 3'OH), 5,36 (m, 1H, 5'OH), 5,17 (m, 1H, 2'OH), 4,61 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,70-3,52 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,44 (t, 2H, J = 5,7 Hz, Etyhlen), 3,40 (s, 2H, Methylen), 3,20 (m, 2H, Etyhlen)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 473,2149 [M + H]⁺ gef.: 473,2168



***N*⁶-(2-[2-{1-[3-Indolyl]-methyl}amidoethoxy]ethyl)adenosin (293)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

Ausbeute 87%

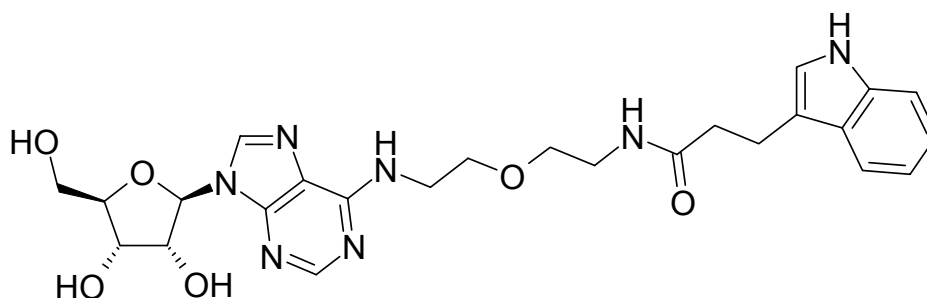
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,4% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,80 (s, 1H, Indolyl-NH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,88 (m, 1H, Amido), 7,79 (bs, 1H, *N*⁶-H), 7,52 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, Indolyl), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, Indolyl), 7,17 (s, 1H, Indolyl), 7,05 (m, 1H, Indolyl), 6,95 (m, 1H, Indolyl), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1'H), 5,40-5,10 (m, 3H, stark verbreitert, 3'OH überlagert 5'OH und 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,70-3,52 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,50 (s, 2H, Indolyl-CH₂), 3,44 (m, 2H, Ethylen), 3,21 (m, 2H, Ethylen überlappt mit Wassersignal)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 512,2258

[M + H]⁺ gef.: 512,2265

***N*⁶-(2-[2-[3-(1*H*-Indol-3-yl)propanamido]ethoxy]ethyl)adenosin (294)**





Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

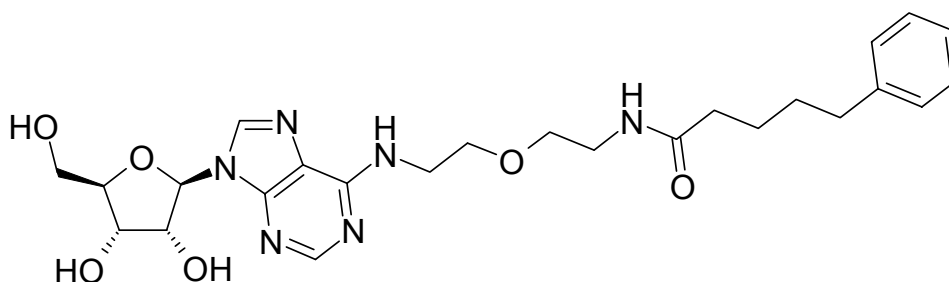
Ausbeute 93%

Reinheit HPLC nach MPLC = 100% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 10,70 (s, 1H, Indolyl-NH), 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,86 (t, 1H, J = 5,3 Hz, Amido), 7,70 (bs, 1H, stark verbreitert, N^6 -H), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz, Indolyl), 7,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz, Indolyl), 7,07 (s, 1H, Indolyl), 7,05 (m, 1H, Indolyl), 6,96 (m, 1H, Indolyl), 5,89 (d, 1H, J = 6,1 Hz, 1'H), 5,46-5,13 (m, 3H, stark verbreitert, 3'OH überlagert 5'OH und 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,53 (m, 4H, 5'H überlappt Ethylen), 3,42 (t, 2H, J = 5,9 Hz, Ethylen), 3,33 (m, 2H, Ethylen überlappt mit Wasserpeak), 3,21 (m, 2H, Ethylen), 2,91 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Indolyl-CH₂-CH₂), 2,44 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Indolyl-CH₂-CH₂)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 526,2414 [M + H]⁺ gef.: 526,2384

***N*⁶-{2-[2-(5-phenylpentanamido)ethoxy]ethyl}adenosin (295)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

Ausbeute 96%

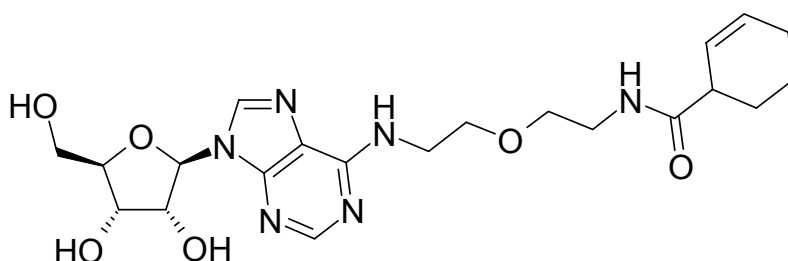
Reinheit HPLC nach MPLC = 98,5% (254 nm)



¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,81 (m, 1H, Amido), 7,74 (s, 1H, stark verbreitert, N⁶-H), 7,25 (., 2H, Benzen), 7,18-7,13 (m, 3H, Benzen), 5,88 (d, 1H, J = 6,2 Hz, 1'H), 5,46-5,27 (m, 3H, stark verbreitert, 3'OH überlappt von 5'OH und 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,96 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,55 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), überlagert 2H, J = 5,8 Hz, Ethylen), 3,19 (m, 2H, Ethylen), 2,55 (t, 2H, J = 7,0 Hz, Pentanoyl), 2,01 (t, 2H, J = 7,0 Hz, Pentanoyl), 1,56-1,47 (m, 4H, Pentanoyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 515,2618 [M + H]⁺ gef.: 515,2636

N⁶-(2-{2-[1-(cyclohex-2-en-1-yl)carboxamido]ethoxy}ethyl)adenosin (296)



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

Ausbeute 82%

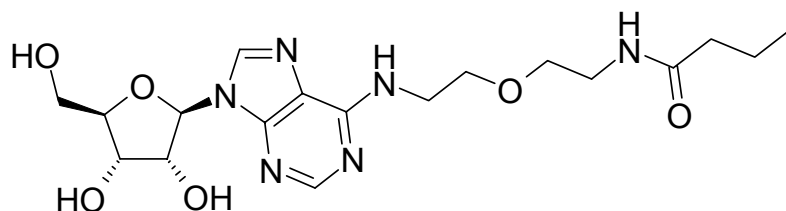
Reinheit HPLC nach MPLC = 96,5% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,34 (s, 1H, C8-H), 8,21 (bs, 1H, C2-H), 7,77 (t, 1H, J = 5,4 Hz, Amido), 7,69 (bs, 1H, stark verbreitert, N⁶-H), 5,88 (d, 1H, J = 6,0 Hz, 1'H), 5,64 (m, 2H, Cyclohexenyl), 5,38 (d, 1H, J = 5,8 Hz, 3'OH), 5,32 (m, 1H, 5'OH), 5,13 (d, 1H, J = 4,5 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,15 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,53 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,44 (t, 2H, J = 6,0 Hz, Ethylen), 3,20 (m, 2H, Ethylen), 2,31 (m, 1H, Cyclohexenyl), 2,13-1,96 (m, 4H, Cyclohexenyl), 1,73 (m, 1H, Cyclohexenyl), 1,49 (m, 1H, Cyclohexenyl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 463,2305 [M + H]⁺ gef.: 463,2328



***N*⁶-{2-[2-(Butanamido)ethoxy]ethyl}adenosin (297)**



Herstellung Ausgehend vom entsprechend substituiertem Harz **74** und nach Aktivierung **AAV 13**, Zugabe von 0,04 mmol (14,2 mg) Templat **III** in 4 ml THF.

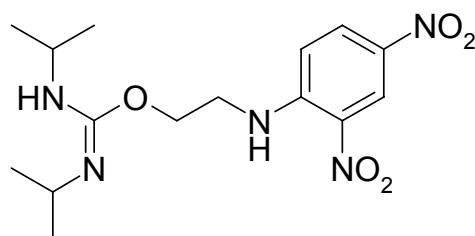
Ausbeute 96%

Reinheit HPLC nach MPLC = 98,2% (254 nm)

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]-DMSO) = δ (ppm) 8,35 (s, 1H, C8-H), 8,22 (bs, 1H, C2-H), 7,81-7,72 (m, 2H, stark verbreitert, Amido überlappt *N*⁶-H), 5,89 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1'H), 5,40 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, 3'OH), 5,36 (m, 1H, 5'OH), 5,15 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, 2'OH), 4,60 (m, 1H, 2'H), 4,14 (m, 1H, 3'H), 3,97 (m, 1H, 4'H), 3,71-3,53 (m, 6H, 5'H überlappt Ethylen), 3,43 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, Ethylen), 3,19 (m, 2H, Ethylen), 2,03 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, Butyryl), 1,49 (m, 2H, Butyryl), 0,83 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz, Butyryl)

HR-ESI-MS [M + H]⁺ ber.: 425,2149 [M + H]⁺ gef.: 425,2179

***N,N'*-Diisopropyl-*O*-[2-(2,4-dinitro-phenylamino)-ethyl]isoharnstoff (298)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**, wobei 25 ml frisch getrocknetes THF dem Ansatz hinzugefügt werden (benötigtes 2-[2,4-Difluoro-phenylamino]-ethanol wird aus Ethanolamin und 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure erhalten).



Ausbeute 84%

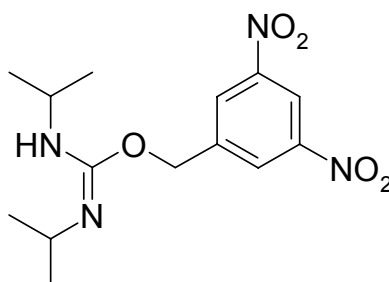
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,95(bs, 1H, Amino), 8,85 (s, 1H, Benzen), 8,22 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, Benzen), 7,50 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, Benzen), 5,05 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, Isoharnstoff-NH), 4,27 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz, CH_2), 3,74 (m, 2H, CH_2), 3,62 (m, 1H, CH), 3,38 (m, 1H, CH), 1,00 (m, 12H, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 150,4, 148,4, 134,7, 129,6, 129,4, 123,4, 115,7, 61,6, 44,4, 42,7, 42,0, 24,4, 23,2

Elementaranalyse	%C ber.:	50,98	%C gef.:	51,06
	%H ber.:	6,56	%H gef.:	6,53
	%N ber.:	19,82	%N gef.:	19,42

Schmelzp. 90 °C

***N,N'*-Diisopropyl *O*-[3,5-dinitro-benzyl]isoharnstoff (299)**



Herstellung Die Synthese erfolgt nach **AAV 12**, wobei 25 ml frisch getrocknetes THF dem Ansatz hinzugefügt werden.

Ausbeute 72%

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 8,74 (m, 1H, Benzen), 8,66 (m, 2H, Benzen), 5,30 (bs, 2H, Benzyl- CH_2), 5,22 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, NH), 3,77 (m, 1H, CH), 3,41 (m, 1H, CH), 1,10 (d, 6H, $J = 6,5$ Hz, CH_3), 0,96 (d, 6H, $J = 6,1$ Hz, CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) = δ (ppm) 149,6, 147,7, 142,9, 127,8, 117,2, 63,3, 44,5, 42,9, 24,4, 23,3

Elementaranalyse	%C ber.:	51,85	%C gef.:	51,80
	%H ber.:	6,22	%H gef.:	6,40
	%N ber.:	17,27	%N gef.:	17,55



7.6 Biologische Methoden

Die biologischen Testungen der Verbindungen **75-115**, **118-123**, **130-158** und **166-195** wurden am Schweizerischen Tropeninstitut in Basel/Schweiz durchgeführt. Die dabei angewendeten biologischen Testverfahren sind nach Erregern geordnet im Folgenden kurz aufgeführt.

Plasmodium falciparum

Die antiplasmodiale Aktivität wird mit dem K1-Stamm von *P. falciparum* (resistent gegen Chloroquin und Pyrimethamin) mit einer Variante des [³H]-Hypoxanthin-aufnahme-Assays nach Matile und Pink¹⁷³ bestimmt. Dabei werden infizierte rote Blutkörperchen in RPMI 1640 Medium und 5% Albumax mit fortlaufenden Konzentrationen der Testverbindungen in Mikrotiterplatten versehen. Nach 48 Stunden Inkubationszeit bei 37 °C in Sauerstoff armer Atmosphäre, werden 18,5 kBq [³H]-Hypoxanthin in jede Vertiefung gegeben. Die Proben werden abermals für 24 Stunden inkubiert und anschließend mit destilliertem Wasser gewaschen. Die resultierende Radioaktivität wird mit einem *Betaplate*[®] liquid scintillation counter (Wallace, Zürich, Schweiz) in counts per minute (CPM) für jede einzelne Probe bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt und als Prozent der unbehandelten Kontrollproben angegeben. Die IC₅₀-Werte werden aus den erhaltenen sigmoiden Kurven errechnet. Alle Messungen wurden als Doppelmessungen durchgeführt und einmal wiederholt.

Trypanosoma b. rhodesiense

In jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte werden 50 µl essentielles Medium nach Baltz et al.¹⁷⁴ mit 2-Mercaptoethanol und 15% Hitze-inaktiviertem Pferdeserum gegeben. Es werden Konzentrationsreihen der Testkandidaten von 90 bis 0,123 µg/ml hergestellt. Anschließend werden 10⁴ Blutkreislaufformen von *Trypanosoma b. rhodesiense* STIB 900 in 50 µl in jede Vertiefung gegeben und die Platte bei 37 °C in 5% Kohlenstoffdioxidatmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100,0 ml destilliertem Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Abschließend wird die Platte mit einem *Spectramax Gemini XS microplate fluorometer* bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm¹⁷⁵ vermessen. Die Fluoreszenzentwicklung wird gemessen und als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. IC₅₀-Werte wurden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.



Zur Bestimmung der Zytotoxizität einiger ausgewählter Verbindungen wurde der Test übernommen und an Skelettmuskeldmyoblasten der Ratte (L-6 Zellen) in analoger Art und Weise durchgeführt.

Trypanosoma cruzi

Skelettmuskeldmyoblasten der Ratte (L-6 Zellen) werden in eine Mikrotiterplatte gegeben (2000 Zellen/Vertiefung) und mit 100 µl RPMI 1640 Medium mit 10% FBS und L-Glutamin (Resultierende Konzentration $c = 2 \text{ mmol/l}$) vermennt. Nach 24 Stunden wird das Medium entfernt und ersetzt durch 100 µl/Bohrung einer Lösung, die je 5000 trypomastigote Formen der, das β -Galactosidase-Gen Lac Z enthaltenden *T. cruzi* Tulahuen-Zelllinie C2C4, beinhaltet. Nach 48 Stunden Inkubationszeit wird das Medium abermals entfernt und die Zellen entweder mit 100 µl frischem Medium oder aber mit verschiedenen Verdünnungen der Testverbindungen vermennt. Dabei wurden 7 1:3-Verdünnungen hergestellt, wobei ein Konzentrationsbereich von 90 µg/ml bis 0,123 µg/ml abgedeckt wird. Jede einzelne Probe wurde zweimal angesetzt. Nach 96 Stunden Inkubationszeit werden die Platten mittels eines inversen Mikroskops inspiziert, um sowohl ein Wachstum der Kontrollen, als auch die Sterilität der Proben zu gewährleisten. Anschließend wird das Substrat CPRG/Nonidet (50 µl) in jede Vertiefung gegeben und die innerhalb von 2-6 Stunden ablaufende Farbreaktion wird photometrisch bei 540 nm vermessen. IC₅₀-Werte werden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.

Leishmania donovani

50 µl einer 1:1 Mischung aus SM-Medium nach Cunningham¹⁷⁶ und SDM-79-Medium nach Brun et al.¹⁷⁷ bei einem pH-Wert von 5,4 und versehen mit 10% Hitze-inaktiviertem FBS, werden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte gegeben. Verdünnungen der Testverbindungen werden je zweimal hergestellt, wobei ein Bereich von 30 µg/ml bis 0,041 µg/ml abgedeckt wird. Anschließend werden 10⁵ *Leishmania donovani* Amastigoten (unter axenischen Bedingungen gewachsen) der Zelllinie MHOM/ET/67/L82, enthalten in 50 µl Medium, gegeben und die Platte bei 37 °C in 5% Kohlenstoffdioxidatmosphäre für 72 Stunden inkubiert. 10 µl Resazurin-Lösung (12,5 mg Resazurin gelöst in 100,0 ml destilliertem Wasser) werden in jede Vertiefung gegeben und die Inkubation wird für 2-4 Stunden fortgesetzt. Abschließend wird die Platte mit einem *Spectramax Gemini XS microplate fluorometer* bei einer Anregungswellenlänge von 536 nm und einer Emissionswellenlänge von 588 nm¹⁷⁵ vermessen. Die Fluoreszenzentwicklung wird gemessen und als Prozent der Kontrollversuche ausgedrückt. IC₅₀-Werte wurden mit *Softmax Pro* aus den erhaltenen Daten berechnet.



Die biologische Testung der Verbindungen **201-217** wurde bei der Jomaa-Pharmaka in Gießen/Deutschland durchgeführt.

DOXP-Reduktoisomeraseinhibition

Sowohl die Expression und Reinigung der rekombinanten DOXP-Reduktoisomerase, als auch die Inhibitionsstudien wurden nach Jomaa et al.¹²² durchgeführt.

Die biologische Testung der Verbindungen **221-246** wurde am Bioprojet-Biotech in Saint-Grégoire/Frankreich durchgeführt. Das dabei angewendeten biologischen Testsystem ist im Folgenden kurz aufgeführt, alle Versuche wurden einmal wiederholt, die angegebenen Werte entsprechen dem Durchschnitt dieser Versuche.

D₂-Rezeptoraffinität

Die pharmakologische Testung orientierte sich zuzüglich marginaler Modifikationen an der von Hackling et al.¹³¹ beschriebenen Methode. Prinzipiell werden die Bindungsstudien mit [³H]-Spiperon und 10 µg einer Membransuspension (hergestellt aus stabilen humanen D_{2S}-transfizierten HEK293-Zelllinien) durchgeführt.

D₃-Rezeptoraffinität

Die pharmakologische Testung orientierte sich zuzüglich marginaler Modifikationen an der von Hackling et al.¹³¹ beschriebenen Methode. Prinzipiell werden die Bindungsstudien mit [³H]-Spiperon und 5 µg einer Membransuspension (hergestellt aus stabilen humanen D₃-transfizierten CHO-Zelllinien) durchgeführt.



8. Literaturverzeichnis

1. Kenner, G. W.; McDermott, J. R.; Sheppard, R. C.: The Safety catch Principle in Solid Phase Peptide Synthesis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 636-637.
2. Merrifield, R. B.: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
3. Backes, B. J.; Ellman, J. A.: An Alkanesulfonamide "Safety-Catch" Linker for Solid-Phase Synthesis. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2322-2330.
4. Cano, M.; Ladlow, M.; Balasubramanian, S.: Practical Synthesis of a Dithiane-Protected 3',5'-Dialkoxybenzoin Photolabile Safety-Catch Linker for Solid-Phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 129-135.
5. Grether, U.; Waldmann, H.: An Enzyme-Labile Safety Catch Linker for Synthesis on a Soluble Polymeric Support. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 959-971.
6. Font, D.; Heras, M.; Villalgordo, J. M.: Solution- and Solid-Phase Parallel Synthesis of 4-Alkoxy-Substituted Pyrimidines with High Molecular Diversity. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 311-321.
7. Arseniyadis, S.; Wagner, A.; Mioskowski, C.: Resin-bound 4-phenyl-1,2-dihydroquinoline (DHQ): a new safety-catch linker for solid-phase organic synthesis (SPOS). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2251-2253.
8. Wang, S.-S.: p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxy-carbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333.
9. Rink, H.: Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methyl ester resin. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
10. Backes, B. J.; Virgilio, A. A.; Ellman, J. A.: Activation Method to Prepare a Highly Reactive Acylsulfonamide "Safety-Catch" Linker for Solid-Phase Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055-3056.
11. Sheppeck II, J. E.; Kar, H.; Gosink, L.; Wheatley, J. B.; Gjerstad, E.; Loftus, S. M.; Zubiria, A. R.; Janc, J. W.: Synthesis of a statistically exhaustive fluorescent peptide substrate library for profiling protease specificity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2639-2642.
12. Backes, B. J.; Harris, J. L.; Leonetti, F.; Craik, C. S.; Ellman, J. A.: Synthesis of positional-scanning libraries of fluorogenic peptide substrates to define the extended substrate specificity of plasmin and thrombin. *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 187-193.
13. Overkleeft, H. S.; Bos, P. R.; Hekking, B. G.; Gordon, E. J.; Ploegh, H. L.; Kessler, B. M.: Solid phase synthesis of peptide vinyl sulfone and peptide epoxyketone proteasome inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6005-6009.



14. Li, Q.; Moutiez, M.; Charbonnier, J.-B.; Vaudry, K.; Ménez, A.; Quéméneur, E.; Dugave, C.: Design of a Gag Pentapeptide Analogue that Binds Human Cyclophilin A More Efficiently than the Entire Capsid Protein: New Insights for the Development of Novel Anti-HIV-1 Drugs. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1770-1779.
15. Copeland, G. T.; Miller, S. J.: Selection of Enantioselective Acyl Transfer Catalysts from a Pooled Peptide Library through a Fluorescence-Based Activity Assay: An Approach to Kinetic Resolution of Secondary Alcohols of Broad Structural Scope. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496-6502.
16. Fattori, D.; Kinzel, O.; Ingallinella, P.; Bianchi, E.; Pessi, A.: A practical approach to the synthesis of hairpin polyamide-peptide conjugates through the use of a safety-catch linker. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1143-1147.
17. Tang, T. P.; Ellman, J. A.: Asymmetric Synthesis of beta-Amino Acid Derivatives Incorporating a Broad Range of Substitution Patterns by Enolate Additions to *tert*-Butanesulfinyl Imines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819-7832.
18. Tamamura, H.; Hiramatsu, K.; Mizumoto, M.; Ueda, S.; Kusano, S.; Terakubo, S.; Akamatsu, M.; Yamamoto, N.; Trent, J. O.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Nakashima, H.; Otaka, A.; Fujii, N.: Enhancement of the T140-based pharmacophores leads to the development of more potent and bio-stable CXCR4 antagonists. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3663-3669.
19. Yang, L.; Morriello, G.: Solid phase synthesis of "head-to-tail" cyclic peptides using a sulfonamide 'safety-catch' linker: the cleavage by cyclization approach. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8197-8200.
20. de Visser, P. C.; Kriek, N. M. A. J.; Hooft, P. A. V.; Van Schepdael, A.; Filippov, D. V.; Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Boom, J. H.; Noort, D.: Solid-phase synthesis of polymyxin B1 and analogues via a safety-catch approach. *J. Pept. Res.* **2003**, *61*, 298-306.
21. Qin, C.; Bu, X.; Wu, X.; Guo, Z.: A Chemical Approach to Generate Molecular Diversity Based on the Scaffold of Cyclic Dcapeptide Antibiotic Tyrocidine A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 353-355.
22. Qin, C.; Bu, X.; Zhong, X.; Ng, N. L. J.; Guo, Z.: Optimization of Antibacterial Cyclic Dcapeptides. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 398-406.
23. Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B.: Synthesis of proteins by native chemical ligation. *Science* **1994**, *266*, 776-779.
24. Ingenito, R.; Bianchi, E.; Fattori, D.; Pessi, A.: Solid Phase Synthesis of Peptide C-Terminal Thioesters by Fmoc/t-Bu Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11369-11374.
25. Biancalana, S.; Hudson, D.; Songster, M. F.; Thompson, S. A.: Fmoc chemistry compatible thio-ligation assembly of proteins. *Lett. Pept. Sci.* **2000**, *7*, 291-297.
26. Huse, M.; Holford, M. N.; Kuriyan, J.; Muir, T. W.: Semisynthesis of Hyperphosphorylated Type I TGF Receptor: Addressing the Mechanism of Kinase Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8337-8338.



27. Gieselman, M. D.; Xie, L.; van der Donk, W. A.: Synthesis of a Selenocysteine-Containing Peptide by Native Chemical Ligation. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1331-1334.
28. Kohli, R. M.; Trauger, J. W.; Schwarzer, D.; Marahiel, M. A.; Walsh, C. T.: Generality of Peptide Cyclization Catalyzed by Isolated Thioesterase Domains of Nonribosomal Peptide Synthetases. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7099-7108.
29. de Koning, M. C.; Filippov, D. V.; Meeuwenoord, N.; Overhand, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.: Synthesis of a PNA-Peptide Conjugate by Chemical Ligation. *Synlett* **2001**, 1516-1518.
30. Escher, S. E.; Klüver, E.; Adermann, K.: Fmoc-based synthesis of the human CC chemokine CCL14/HCC-1 by SPPS and native chemical ligation. *Lett. Pept. Sci.* **2001**, *8*, 349-357.
31. Quaderer, R.; Hilvert, D.: Improved Synthesis of C-Terminal Peptide Thioesters on "Safety-Catch" Resins Using LiBr/THF. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3181-3184.
32. Deechongkit, S.; Kelly, J. W.: The Effect of Backbone Cyclization on the Thermodynamics of beta-Sheet Unfolding: Stability Optimization of the PIN WW Domain. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4980-4986.
33. Kimmerlin, T.; Seebach, D.; Hilvert, D.: Synthesis of beta-3-Peptides and Mixed beta/alpha-3-Peptides by Thioligation. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1812-1826.
34. de Koning, M. C.; Filippov, D. V.; Meeuwenoord, N.; Overhand, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.: An approach to the synthesis of peptide-PNA-peptide conjugates via native ligation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8173-8176.
35. Wehofsky, N.; Koglin, N.; Thust, S.; Bordusa, F.: Reverse Proteolysis Promoted by in Situ Generated Peptide Ester Fragments. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6126-6133.
36. Petersen, L.; de Koning, M. C.; van Kuik-Romeijn, P.; Weterings, J.; Pol, C. J.; Platenburg, G.; Overhand, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.: Synthesis and in Vitro Evaluation of PNA-Peptide-DETA Conjugates as Potential Cell Penetrating Artificial Ribonucleases. *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 576-582.
37. Jäckel, C.; Seufert, W.; Thust, S.; Koksche, B.: Evaluation of the Molecular Interactions of Fluorinated Amino Acids with Native Polypeptides. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 717-720.
38. Teruya, K.; Murphy, A. C.; Burlin, T.; Appella, E.; Mazur, S. J.: Fmoc-based chemical synthesis and selective binding to supercoiled DNA of the p53 C-terminal segment and its phosphorylated and acetylated derivatives. *J. Pep. Sci.* **2004**, *10*, 479-493.
39. Flavell, R. R.; Huse, M.; Goger, M.; Trester-Zedlitz, M.; Kuriyan, J.; Muir, T. W.: Efficient Semisynthesis of a Tetraphosphorylated Analogue of the Type I TGF-beta- Receptor. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 165-168.



40. Nilsson, B. L.; Hondal, R. J.; Soellner, M. B.; Raines, R. T.: Protein Assembly by Orthogonal Chemical Ligation Methods. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5268-5269.
41. Shin, Y.; Winans, K. A.; Backes, B. J.; Kent, S. B. H.; Ellman, J. A.; Bertozzi, C. R.: Fmoc-Based Synthesis of Peptide- α -Thioesters: Application to the Total Chemical Synthesis of a Glycoprotein by Native Chemical Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11684-11689.
42. Hang, H. C.; Bertozzi, C. R.: Chemoselective Approaches to Glycoprotein Assembly. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 727-736.
43. Macmillan, D.; Daines, A. M.; Bayrhuber, M.; Flitsch, S. L.: Solid-Phase Synthesis of Thioether-Linked Glycopeptide Mimics for Application to Glycoprotein Semisynthesis. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1467-1470.
44. Macmillan, D.; Bertozzi, C. R.: Modular Assembly of Glycoproteins: Towards the Synthesis of GlyCAM-1 by Using Expressed Protein Ligation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1355-1359.
45. de Koning, M. C.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H.; Overhand, M.: Synthesis of Peptide-PNA-Peptide Conjugates by Semi-Solid-Phase Chemical Ligation Combined with Deactivation/Capture of Excess Reactants. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 850-857.
46. Backes, B. J.; Ellman, J. A.: Carbon-Carbon Bond-Forming Methods on Solid Support. Utilization of Kenner's "Safety-Catch" Linker. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171-11172.
47. Lew, A.; Chamberlin, A. R.: Blockers of Human T Cell Kv1.3 Potassium Channels Using De Novo Ligand Design and Solid-Phase Parallel Combinatorial Chemistry. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3267-3272.
48. Yang, L.: Facile cleavage of the carbamate linker of hydroxymethyl resin and its application in syntheses requiring strongly acidic condition. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6981-6984.
49. Cooper, L. C.; Chicchi, G. G.; Dinnell, K.; Elliott, J. M.; Hollingworth, G. J.; Kurtz, M. M.; Locker, K. L.; Morrison, D.; Shaw, D. E.; Tsao, K.-L.; Watt, A. P.; Williams, A. R.; Swain, C. J.: 2-Aryl Indole NK1 receptor antagonists: optimisation of indole substitution. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1233-1236.
50. Willoughby, C. A.; Hutchins, S. M.; Rosauer, K. G.; Dhar, M. J.; Chapman, K. T.; Chicchi, G. G.; Sadowski, S.; Weinberg, D. H.; Patel, S.; Malkowitz, L.; Di Salvo, J.; Pacholok, S. G.; Cheng, K.: Combinatorial synthesis of 3-(Amidoalkyl) and 3-(Aminoalkyl)-2-arylindole derivatives: discovery of potent ligands for a variety of G-protein coupled receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 93-96.



51. Willoughby, C. A.; Berk, S. C.; Rosauer, K. G.; Degrado, S.; Chapman, K. T.; Gould, S. L.; Springer, M. S.; Malkowitz, L.; Schleif, W. A.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Danzeisen, R.; Holmes, K.; Lineberger, J.; Carella, A.; Carver, G.; Emini, E. A.: Combinatorial synthesis of CCR5 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3137-3141.
52. Wei, L.; Wu, Y.-Q.; Wilkinson, D. E.; Chen, Y.; Soni, R.; Scott, C.; Ross, D. T.; Guo, H.; Howorth, P.; Valentine, H.; Liang, S.; Spicer, D.; Fuller, M.; Steiner, J.; Hamilton, G. S.: Solid-Phase synthesis of FKBP12 inhibitors: *N*-Sulfonyl and *N*-Carbamoylpropyl/pipecolyl amides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1429-1433.
53. Köhn, M.; Wacker, R.; Peters, C.; Schröder, H.; Soulère, L.; Breinbauer, R.; Niemeyer, C. M.; Waldmann, H.: Staudinger Ligation: A New Immobilization Strategy for the Preparation of Small-Molecule Arrays. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5830-5834.
54. Kanemitsu, T.; Wong, C. H.; Kanie, O.: Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides and On-Resin Quantitative Monitoring Using Gated Decoupling ^{13}C NMR. *J Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3591-3599.
55. Luo, J.; Huang, W.: A new strategy for solid phase synthesis of secondary amide library using sulfonamide linker via traceless cleavage. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 33-41.
56. Fattori, D.; D'Andrea, P.; Porcelloni, M.: Solid-phase synthesis of unsymmetrical ureas through the use of Kenner safety-catch linker. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 811-814.
57. Kondo, K.; Sekimoto, E.; Miki, K.; Murakami, Y.: A versatile synthon for the chemoselective *N*-acylation reagents, 2-fluoro-*N*-mesylaniline. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2973-2974.
58. Kondo, Y.; Komine, T.; Fujinami, M.; Uchiyama, M.; Sakamoto, T.: New Chemoselective Metalating Agents for Solid-Phase Synthesis. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 123-126.
59. Kondo, K.; Sekimoto, E.; Nakao, J.; Murakami, Y.: Studies on Development of Sufficiently Chemoselective *N*-Acylation Reagents: *N*-Acyl-*N*-(2,3,4,5-pentafluorophenyl)methansulfonamides. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5843-5856.
60. Link, A.; Lescrinier, T.; Kerremans, L.; Rozenski, J.; Herdewijn, P.: Side reactions in solid phase peptide synthesis. *Pharmazie* **1998**, *53*, 200-201.
61. Link, A. "Rapid Generation of Lead Structure Analogues - Polymer-supported acylation of Amino Sugar Moieties"; Jahreskongress DPhG, **1998**, Tübingen.
62. Golisade, A.; Bressi, J. C.; Van Calenbergh, S.; Gelb, M. H.; Link, A.: Polymer-assisted solution-phase synthesis of 2'-amido-2'-deoxyadenosine derivatives targeted at the NAD(+)-binding sites of parasite enzymes. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 537-544.
63. Golisade, A.; Van Calenbergh, S.; Link, A.: 2'-Amino-2'-deoxy-*N*⁶-(1-naphthylmethyl)adenosine as novel scaffold for a polymer-assisted amidation protocol. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3167-3172.



64. Bressi, J. C.; Verlinde, C. L.; Aronov, A. M.; Shaw, M. L.; Shin, S. S.; Nguyen, L. N.; Suresh, S.; Buckner, F. S.; Van Voorhis, W. C.; Kuntz, I. D.; Hol, W. G.; Gelb, M. H.: Adenosine analogues as selective inhibitors of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of Trypanosomatidae via structure-based drug design. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2080-2093.
65. Golisade, A.; Wiesner, J.; Herforth, C.; Jomaa, H.; Link, A.: Anti-malarial activity of *N*(6)-substituted adenosine derivatives. Part I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 769-777.
66. Van Calenbergh, S.; Link, A.; Fujikawa, S.; de Ligt, R. A.; Vanheusden, V.; Golisade, A.; Blaton, N. M.; Rozenski, J.; AP, I. J.; Herdewijn, P.: 5'-Deoxy congeners of 9-(3-amido-3-deoxy-beta-D-xylofuranosyl)-*N*(6)-cyclopentyl-adenine: new adenosine A(1) receptor antagonists and inverse agonists. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1845-1852.
67. Herforth, C.; Wiesner, J.; Heidler, P.; Sanderbrand, S.; Van Calenbergh, S.; Jomaa, H.; Link, A.: Antimalarial activity of *N*(6)-substituted adenosine derivatives. Part 3. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 755-762.
68. Herforth, C.; Wiesner, J.; Franke, S.; Golisade, A.; Jomaa, H.; Link, A.: Antimalarial activity of *N*(6)-substituted adenosine derivatives (part 2). *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 302-314.
69. Guan, Y.; Link, A.; Green, M. A.; Bergstrom, D. E.: Synthesis of compound libraries based on 1,2,4-trisubstituted cyclopentane scaffolds. *Book of Abstracts, 219th ACS National Meeting, San Francisco, USA, 2000, MEDI-216*.
70. Zohrabi-Kalantari, V.; Bergstrom, D.; Link, A. "4-Amino-cyclopentane-1,3-diols as platforms for diversity: resynthesis of actives from an amide library"; *ABC-Technologies Meeting*, Basel, Switzerland, **2004**.
71. Maclean, D.; Hale, R.; Chen, M.: The Reversed Kenner Linker: A New Safety-Catch Linker for the Preparation of *N*-Alkyl Sulfonamides. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2977-2980.
72. Maclean, D.; Zhu, J.; Chen, M.; Hale, R.; Satymurthy, N.; Barrio, J. R.: Safety-Catch Linker Strategies for the Production of Radiopharmaceuticals Labeled with Positron-Emitting Isotopes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10168-10169.
73. Thompson, L. A.; Moore, F. L.; Moon, Y.-C.; Ellman, J. A.: Solid-Phase Synthesis of Diverse E- and F-Series Prostaglandins. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067.
74. Xiong, Y.; Klopp, J.; Chapman, K. T.: Solid-phase synthesis of acyl biarylsulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8423-8427.
75. Wilchek, M.; Bayer, E. A.: The avidin-biotin complex in bioanalytical applications. *Anal. Biochem.* **1988**, *171*, 1-32.
76. Sakai, T.; Naidenko, O.; Iijima, H.; Kronenberg, M.; Koezuka, Y.: Syntheses of biotinylated alpha-galactosylceramides and their effects on the immunesystem and CD1 molecules. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1836-1841.



77. Golisade, A.; Herforth, C.; Wieking, K.; Kunick, C.; Link, A.: Biotin labelling of amines by polymer-assisted solution-phase synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1783-1786.
78. Herforth, C.; Heidler, P.; Franke, S.; Link, A.: Polymer-bound reagents for the introduction of spacer-modified biotin labels. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2895-2902.
79. Hinklin, R. J.; Kiessling, L. L.: *p*-Methoxybenzyl Ether Cleavage by Polymer-Supported Sulfonamides. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1131-1133.
80. Kaiser, E.; Colescott, R. L.; Bossinger, C. D.; Cook, P. I.: Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598.
81. Hespel, P.; Richter, E. A.: Role of adenosine in regulation of carbohydrate metabolism in contracting muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, *441*, 97-106.
82. Porkka-Heiskanen, T.: Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann. Med.* **1999**, *31*, 125-129.
83. Flamand, N.; Boudreault, S.; Picard, S.; Austin, M.; Surette, M. E.; Plante, H.; Krump, E.; Vallee, M. J.; Gilbert, C.; Naccache, P.; Laviolette, M.; Borgeat, P.: Adenosine, a potent natural suppressor of arachidonic acid release and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *161*, 88-94.
84. Ferre, S.; Fuxe, K.: Adenosine as a volume transmission signal. A feedback detector of neuronal activation. *Prog. Brain Res.* **2000**, *125*, 353-361.
85. Fredholm, B. B.; Arslan, G.; Halldner, L.; Kull, B.; Schulte, G.; Wasserman, W.: Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2000**, *362*, 364-374.
86. Poulsen, S.-A.; Quinn, R. J.: Adenosine Receptors: New Opportunities for Future Drugs. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 619-641.
87. Klotz, K. N.: Adenosine receptors and their ligands. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2000**, *362*, 382-391.
88. Müller, C. E.: Adenosine receptor ligands-recent developments part I. Agonists. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1269-1288.
89. Kitakaze, M.; Hori, M.: It is time to ask what adenosine can do for cardioprotection. *Heart Vessels* **1998**, *13*, 211-228.
90. Forsythe, P.; Ennis, M.: Adenosine, mast cells and asthma. *Inflamm. Res.* **1999**, *48*, 301-307.
91. Kowaluk, E. A.; Jarvis, M. F.: Therapeutic potential of adenosine kinase inhibitors. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2000**, *9*, 551-564.
92. de Koning, H. P.; Jarvis, S. M.: Adenosine transporters in bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei*: substrate recognition motifs and affinity for trypanocidal drugs. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 1162-1170.
93. Maser, P.; Sutterlin, C.; Kralli, A.; Kaminsky, R.: A nucleoside transporter from *Trypanosoma brucei* involved in drug resistance. *Science* **1999**, *285*, 242-244.



94. Hasne, M.; Barrett, M. P.: Drug uptake via nutrient transporters in *Trypanosoma brucei*. *J. Appl. Microbiol.* **2000**, *89*, 697-701.
95. Denise, H.; Barrett, M. P.: Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 1-5.
96. Goldberg, B.; Rattendi, D.; Lloyd, D.; Sufrin, J. R.; Bacchi, C. J.: In situ kinetic characterization of methylthioadenosine transport by the adenosine transporter (P2) of the African *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei rhodesiense*. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 449-457.
97. Salvino, J. M.; Kumar, N. V.; Orton, E.; Airey, J.; Kiesow, T.; Crawford, K.; Mathew, R.; Krolikowski, P.; Drew, M.; Engers, D.; Krolikowski, D.; Herpin, T.; Gardyan, M.; McGeehan, G.; Labaudiniere, R.: Polymer-supported tetrafluorophenol: a new activated resin for chemical library synthesis. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 691-697.
98. Epple, R.; Kudirka, R.; Greenberg, W. A.: Solid-phase synthesis of nucleoside analogues. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 292-310.
99. Zhao, H.; Pagano, A. R.; Wang, W.; Shallop, A.; Gaffney, B. L.; Jones, R. A.: Use of a ^{13}C Atom To Differentiate Two ^{15}N -Labeled Nucleosides. Syntheses of $[\text{}^{15}\text{NH}_2]$ -Adenosine, $[\text{}^1\text{NH}_2\text{}^{15}\text{N}_2]$ - and $[\text{}^2\text{}^{13}\text{C}\text{}^1\text{NH}_2\text{}^{15}\text{N}_2]$ -Guanosine, and $[\text{}^1\text{}^7\text{NH}_2\text{}^{15}\text{N}_3]$ - and $[\text{}^2\text{}^{13}\text{C}\text{}^1\text{}^7\text{NH}_2\text{}^{15}\text{N}_3]$ -2'-Deoxyguanosine. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7832-7835.
100. Mitsunobu, O.: The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
101. Lerner, C.; Ruf, A.; Gramlich, V.; Masjost, B.; Zurcher, G.; Jakob-Roetne, R.; Borroni, E.; Diederich, F.: X-ray Crystal Structure of a Bisubstrate Inhibitor Bound to the Enzyme Catechol-O-methyltransferase: A Dramatic Effect of Inhibitor Preorganization on Binding Affinity *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4040-4042.
102. Lerner, C.; Masjost, B.; Ruf, A.; Gramlich, V.; Jakob-Roetne, R.; Zurcher, G.; Borroni, E.; Diederich, F.: Bisubstrate inhibitors for the enzyme catechol-O-methyltransferase (COMT): influence of inhibitor preorganisation and linker length between the two substrate moieties on binding affinity. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 42-49.
103. Petricci, E.; Botta, M.; Corelli, F.; Mugnaini, C.: An improved synthesis of solid-supported reagents (SSRs) for selective acylation of amines by microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6507-6509.
104. Shao, H.; Zhang, Q.; Goodnow, R.; Chen, L.; Tam, S.: A new polymer-bound *N*-hydroxysuccinimidyl active ester linker. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4257-4260.
105. Todd, M. H.; Oliver, S. F.; Abell, C.: A Novel Safety-Catch Linker for the Solid-Phase Synthesis of Amides and Esters. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1149-1151.
106. Masala, S.; Taddei, M.: Solid-Supported Chloro[1,3,5]triazine. A Versatile New Synthetic Auxiliary for the Synthesis of Amide Libraries. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1355-1357.



107. Yan, B.; Fang, L.; Irving, M.; Zhang, S.; Boldi, A. M.; Woolard, F.; Johnson, C. R.; Kshirsagar, T.; Figliozzi, G. M.; Krueger, C. A.; Collins, N.: Quality control in combinatorial chemistry: determination of the quantity, purity, and quantitative purity of compounds in combinatorial libraries. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 547-559.
108. Caddick, S.; Hamza, D.; Wadman, S. N.; Wilden, J. D.: Solid-Phase Intermolecular Radical Reactions 2: Synthesis of C-Glycopeptide Mimetics via a Novel Acrylate Acceptor. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1775-1777.
109. Golisade, A.; Herforth, C.; Quirijnen, L.; Maes, L.; Link, A.: Improving an antitrypanosomal lead applying nucleophilic substitution on a safety catch linker. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 159-165.
110. Klein, G.; Acharya, A. N.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A.: Parallel Solid-Phase Synthesis of Trisubstituted Triazinobenzimidazoles. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 345-351.
111. Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T.: Solid-phase synthesis of benzimidazole libraries biased for RNA targets. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807-2811.
112. Herforth, C.; Wiesner, J.; Franke, S.; Golisade, A.; Jomaa, H.; Link, A.: Antimalarial activity of *N*(6)-substituted adenosine derivatives (part 2). *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 302-314.
113. Acharya, A. N.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A.: Novel approaches for the solid-phase synthesis of biheterocyclic dihydroimidazole analogues. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 214-222.
114. Tung, C.-L.; Sun, C.-M.: Liquid phase synthesis of chiral quinoxalinones by microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1159-1162.
115. Herforth, C. Antimalarial Activity of 5',*N*⁶- and 3',*N*⁶-Disubstituted Adenosines, *Universität Hamburg* **2002**.
116. Dorn, A.; Vippagunta, S. R.; Matile, H.; Jaquet, C.; Vennerstrom, J. L.; Ridley, R. G.: An Assessment of Drug-Haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 727-736.
117. Sanchez, C. P.; Stein, W.; Lanzer, M.: Trans Stimulation Provides Evidence for a Drug Efflux Carrier as the Mechanism of Chloroquine Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Biochemistry* **2003**, *42*, 9383-9394.
118. Ryckebusch, A.; Déprez-Poulain, R.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Vandaele, R.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C.: Parallel Synthesis and Anti-Malarial Activity of a Sulfonamide Library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2595-2598.
119. Ryckebusch, A.; Deprez-Poulain, R.; Maes, L.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C.: Synthesis and in Vitro and in Vivo Antimalarial Activity of *N*¹-(7-Chloro-4-quinolyl)-1,4-bis(3-aminopropyl)-piperazine Derivatives. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 542-557.



120. Ryckebusch, A.; Deprez-Poulain, R.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Vandaele, R.; Mouray, E.; Grellier, P.; Sergheraert, C.: Synthesis and antimalarial evaluation of new 1,4-bis(3-aminopropyl)piperazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3783-3787.
121. <http://pubs.acs.org/instruct/jccff.pdf>.
122. Jomaa, H.; Wiesner, J.; Sanderbrand, S.; Altincicek, B.; Weidemeyer, C.; Hintz, M.; Türbachova, I.; Eberl, M.; Zeidler, J.; Lichtenthaler, H. K.; Soldati, D.; Beck, E.: Inhibitors of the Nonmevalonate Pathway of Isoprenoid Biosynthesis as Antimalarial Drugs. *Science* **1999**, *285*, 1573-1576.
123. Schwender, J.; Müller, C.; Zeidler, J.; Lichtenthaler, H. K.: Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-Image-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett.* **1999**, *455*, 140-144.
124. Kuzuyama, T.; Shimizu, T.; Takahashi, S.; Seto, H.: Fosmidomycin, a Specific Inhibitor of 1-Deoxy-D-Xylulose 5-Phosphate Reductoisomerase in the Nonmevalonate Pathway for Terpenoid Biosynthesis. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7913-7916.
125. Zeidler, J.; Schwender, J.; Müller, C.; Wiesner, J.; Weidemeyer, C.; Beck, E.; Jomaa, H.; Lichtenthaler, H. K.: Inhibition of the Non-Mevalonate 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphate Pathway of Plant Isoprenoid Biosynthesis by Fosmidomycin. *Z. Naturforsch.* **1998**, *53C*, 980-986.
126. Hackling, A. E.; Stark, H.: Dopamine D₃ Receptor Ligands with Antagonist Properties. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 946-961.
127. Pilla, M.; Perachon, S.; Sautel, F.; Garrido, F.; Mann, A.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J.-C.; Everitt, B. J.; Sokoloff, P.: Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D₃ receptor agonist. *Nature* **1999**, *400*, 371-375.
128. Wood, M. D.; Boyfield, I.; Nash, D. J.; Jewitt, F. R.; Avenell, K. Y.; Riley, G. J.: Evidence for antagonist activity of the dopamine D₃ receptor partial agonist, BP 897, at human dopamine D₃ receptor. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *407*, 47-51.
129. Wicke, K.; Garcia-Ladona, J.: The dopamine D₃ receptor partial agonist, BP 897, is an antagonist at human dopamine D₃ receptors and at rat somatodendritic dopamine D₃ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *424*, 85-90.
130. Campiani, G.; Butini, S.; Trotta, F.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Aiello, F.; Gemma, S.; Nacci, V.; Novellino, E.; Stark, J. A.; Cagnotto, A.; Fumagalli, E.; Carnovali, F.; Cervo, L.; Mennini, T.: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Potent and Highly Selective D₃ Receptor Ligands: Inhibition of Cocaine-Seeking Behavior and the Role of Dopamine D₃/D₂ Receptors. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3822-3839.



131. Hackling, A.; Ghosh, R.; Perachon, S.; Mann, A.; Höltje, H.-D.; Wermuth, C. G.; Schwartz, J. C.; Sippl, W.; Sokoloff, P.; Stark, H.: *N*-{4-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]alkyl}carboxamides as Dopamine D₂ and D₃ Receptor Ligands. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3883-3899.
132. Mihaichuk, J.; Tompkins, C.; Pieken, W.: A method to accurately determine the extent of solid-phase reactions by monitoring an intermediate in a nondestructive manner. *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 1355-1359.
133. Yan, B.; Sun, Q.: Crucial Factors Regulating Site Interactions in Resin Supports Determined by Single Bead IR. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 55-58.
134. Rahman, S. S.; Busby, D. J.; Lee, D. C.: Infrared and Raman Spectra of a Single Resin Bead for Analysis of Solid-Phase Reactions and Use in Encoding Combinatorial Libraries. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6196-6199.
135. Jamieson, C.; Congreve, M. S.; Hewitt, P. R.; Scicinski, J. J.; Ley, S. V.: Development and application of a carbonyl-(¹³C)-enriched backbone amide linker for solid-phase reaction monitoring. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 397-399.
136. Fitch, W. L.; Detre, G.; Holmes, C. P.; Shoolery, J. N.; Keifer, P. A.: High-Resolution ¹H-NMR in Solid-Phase Organic Synthesis. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7955-7956.
137. Warrass, R.; Lippens, G.: Quantitative Monitoring of Solid Phase Organic Reactions by High-Resolution Magic Angle Spinning NMR Spectroscopy. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2946-2950.
138. Bianco, A.; Furrer, J.; Limal, D.; Guichard, G.; Elbayed, K.; Raya, J.; Piotto, M.; Briand, J. P.: Multistep Synthesis of 2,5-Diketopiperazines on Different Solid Supports Monitored by High Resolution Magic Angle Spinning NMR Spectroscopy. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 681-690.
139. Lippens, G.; Warrass, R.; Wieruszeski, J. M.; Rousselot-Pailley, P.; Chessari, G.: High resolution magic angle spinning NMR in combinatorial chemistry. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2001**, *4*, 333-351.
140. Cironi, P.; Álvarez, M.; Albericio, F.: A Combination of Different Spectroscopic Techniques to Monitor the in situ Solid-phase Synthesis of Organic Molecules. *QSAR & Combinatorial Science* **2004**, *23*, 61-68.
141. Park, S.-M.; Yoo, J.-S.: Electrochemical Impedance Spectroscopy for better Electrochemical Measurements. *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 455A-462A.
142. Hutton, R. S.; Adams, J. P.; Trivedi, H. S.: Monitoring solid phase synthesis reactions with electrochemical impedance spectroscopy (EIS). *Analyst* **2003**, *128*, 103-108.
143. Scicinski, J. J.; Congreve, M. S.; Kay, C.; Ley, S. V.: Analytical techniques for small molecule solid phase synthesis. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2103-2127.
144. Zambias, R. A.; Boulton, D. A.; Griffin, P. R.: Microchemical structural determination of a peptoid covalently bound to a polymeric bead by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4283-4286.



145. Brummel, C. L.; Lee, I. N. W.; Zhou, Y.; Benkovic, S. J.; Winograd, N.: A mass spectrometric solution to the address problem of combinatorial libraries. *Science* **1994**, *264*, 399-402.
146. Chu, S. S.; Reich, S. H.: NPIT: a new reagent for quantitatively monitoring reactions of amines in combinatorial synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1053-1058.
147. Pina-Luis, G.; Badía, R.; Díaz-García, M. E.; Rivero, I. A.: Fluorometric Monitoring Of Organic Reactions On Solid Phase. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 391-397.
148. Attardi, M. E.; Porcu, G.; Taddei, M.: Malachite green, a valuable reagent to monitor the presence of free COOH on the solid-phase. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7391-7394.
149. Badyal, J. P.; Cameron, A. M.; Cameron, N. R.; Coe, D. M.; Cox, R.; Davis, B. G.; Oates, L. J.; Oye, G.; Steel, P. G.: A simple method for the quantitative analysis of resin bound thiol groups. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8531-8533.
150. Burkett, B. A.; Brown, R. C. D.; Meloni, M. M.: A simple colorimetric test for the detection of polymer-supported tertiary alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5773-5775.
151. Shannon, S. K.; Barany, G.: Colometric Monitoring of Solid-Phase Aldehydes Using 2,4-Dinitrophenylhydrazine. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 165-170.
152. Bunin, B. A. *The Combinatorial Index*; Academic Press: San Diego, 1998.
153. Rademann, J.; Barth, M.: ULTRA loaded resins based on the cross-linking of linear poly(ethylene imine). Improving the atom economy of polymer-supported chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2975-2978.
154. Cho, J. K.; White, P. D.; Klute, W.; Dean, T. W.; Bradley, M.: Self-Indicating Resins: Sensor Beads and in Situ Reaction Monitoring. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 632-636.
155. Malatesta, P.; Lotti, B.: Some Azolufonamides. II. *Ann. Chim. (Rome, Italy)* **1960**, *50*, 114-118.
156. Melnikov, E. B.; Suboch, G. A.; Belyaev, E. Y.: Oxidation of primary aromatic amines catalyzed by tungsten compounds. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 1640-1642.
157. Meenakshisundaram, S.; Sockalingam, R.: Nonlinear Hammett relationships in the reaction of peroxomonosulfate anion (HOOSO_3^-) with meta- and para-substituted anilines in alkaline medium. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2001**, *66*, 897-911.
158. Narsaiah, A. V.: Potassium Monopersulfate Triple Salt [Oxone®]. *Synlett* **2002**, 1178-1179.
159. He, Y.; Kiessling, L. L. "Activation of Kenner's N-Acyl sulfonamide "safety-catch" linker using Pd(0)-catalyzed allylation."; Abstracts of Papers, 226th ACS National Meeting, New York, USA, **2003**.
160. Forman, S. E.; Erickson, C. A.; Adelman, H.: Chemistry of pseudoureas. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2653-2658.



161. Daebritz, E.: Syntheses and reaction of *O,N,N'*-trisubstituted isoureas. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, 5, 470-477.
162. Bandi, Z. L.; Reynolds, E. S.: Adsorption and reversed-phase high-performance liquidchromatography of p-nitrobenzyl esters of monohydroxy fatty acids. *J. Chromatogr. A.* **1985**, 329, 57-63.
163. Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; Naniwa, Y.; Dericcardis, F.; Nadin, A.; Leresche, J. E.; Lagreca, S.; Yang, Z.: *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 2184-2187.
164. Hugger, U.; Sharpless, K. B.: *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6603-6606.
165. Cha, K. H.; Kang, T. W.; Lee, H.-W.; Kim, E.-N.; Choi, N.-H.; Kim, J.-W.; Hong, C.-I.: *N,N*-Diisopropyl-*O*-diphenylmethyisourea: a mild and convenient alkylating agent for the formation of cephalosporin derivatives. *Synthetic Commun.* **1998**, 28, 2207-2211.
166. Kielbasinski, P.; Zurawinski, R.; Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M.: Organosulfur compounds. XLVII. Alkylation of sulfinic acids by *O*-alkylisoureas: *O*-versus *S*-reactivity and asymmetric synthesis of alkyl sulfinates. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6687-6692.
167. Crosignani, S.; White, P. D.; Linclau, B.: Polymer-Supported *O*-Methylisourea: A New Reagent for the *O*-Methylation of Carboxylic Acids. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1035-1037.
168. ACD/Labs. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software Solaris.
169. Mathias, L. J.: Esterification and alkylation reactions employing isoureas. *Synthesis* **1979**, 8, 561-576.
170. Schmidt, E.; Dabritz, E.; Thulke, K.; Grassmann, E.: Aliphatic Carbodiimides. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 685, 161-166.
171. Gaudry, R.: Glycolonitrile. *Organic Syntheses* **1947**, 27, 41-42.
172. Narasimhan, C.; Lai, C.-S.; Joseph, J.: Syntheses and Transglutaminase-Catalyzed Incorporation of Novel Spin-Labeled Primary Amines into Proteins. *Bioorg. Chem.* **1995**, 24, 50-58.
173. Matile, H.; Pink, J. R. L. Plasmodium falciparum malaria parasite cultures and their use in immunology. In *Immunological Methods*; Lefkovits, I.; Pernis, B. Eds.; Academic Press: San Diego, **1990**, 221-234.
174. Baltz, T.; Baltz, D.; Giroud, C.; Crockett, J.: Cultivation in a semi-defined medium of animal infective forms of Trypanosoma brucei, T. equiperdum, T. evansi, T. rhodesiense and T. gambiense. *EMBO journal* **1985**, 4, 1273-1277.
175. Răz, B.; Iten, M.; Grether-Bühler, Y.; Kaminsky, R.; Brun, R.: The Alamar Blue[®] assay to determine drug sensitivity of Africantrypanosomes (T.b. rhodesiense and T.b. gambiense) in vitro. *Acta Tropica* **1997**, 68, 139-147.
176. Cunningham, I.: New culture medium for maintenance of tsetse tissues and growth of trypanosomatids. *J. Protozool.* **1977**, 24, 325-329.
177. Brun, R.; Schoenenberger, M.: Cultivation and in vitro cloning of procyclic culture forms of Trypanosoma brucei in a semi-defined medium. *Acta Tropica* **1979**, 36, 289-292.

9. Eigene Publikationen

Postervorträge

1. Heidler, P.; Link, A. "Parallel Synthesis of Novel Amide Derivatives of Amino-Substituted Nucleoside Templates"; *GDCh*, **2003**, Fulda, Deutschland
2. Heidler, P.; Link, A. "Transfer of benzimidazole-5-carboxylic acids to nucleoside scaffolds"; *DPhG Jahrestagung*, **2003**, Würzburg, Deutschland
3. Heidler, P.; Link, A.: 4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)-benzoic acid, a coloured linker that allows for straightforward, non-destructive bead property estimation. *ABC-Technologies Meeting*, **2004**, Basel, Schweiz
4. Heidler, P.; Zohrabi-Kalantari, V.; Larsen, T.; Link, A. "O-Alkyl-isoureas: A novel class of activating reagents for the Kenner Safety-Catch Linker"; *DPhG-Jahrestagung*, **2004**, Regensburg, Deutschland
5. Silber K.; Gohlke, H.; Wiesner, J.; Heidler, P.; Kurz, T.; Jomaa, H.; Klebe, G. "Rationalizing Inhibitor Potency for New Antimalarials", *The 15th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships & Molecular Modelling*, **2004**, Istanbul, Türkei
6. Ortmann, R.; Wiesner, J.; Heidler, P.; Thimann, W.; Silber K.; Eisenmann, M.; Jomaa, H.; Link, A.; Klebe, G.; Schlitzer, M. "Studies towards novel antimalarial agents: DXR-inhibitors with increased lipophilicity"; *DPhG-Jahrestagung*, **2004**, Regensburg, Deutschland

Artikel

1. Heidler, P. H.; Herforth, C.; Link, A.: Synthesis and antimalarial activity of novel *N*⁶-substituted adenosine derivatives. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2003**, *22*, 977-979.
2. Herforth, C.; Heidler, P.; Franke, S.; Link, A.: Polymer-bound reagents for the introduction of spacer-modified biotin labels. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2895-2902.
3. Herforth, C.; Wiesner, J.; Heidler, P.; Sanderbrand, S.; Van Calenbergh, S.; Jomaa, H.; Link, A.: Antimalarial activity of *N*(6)-substituted adenosine derivatives. Part 3. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 755-762.
4. Heidler, P.; Link, A.: *N*-Acyl-*N*-alkyl-sulfonamide anchors derived from Kenner's safety-catch linker: powerful tools in bioorganic and medicinal chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, accepted.

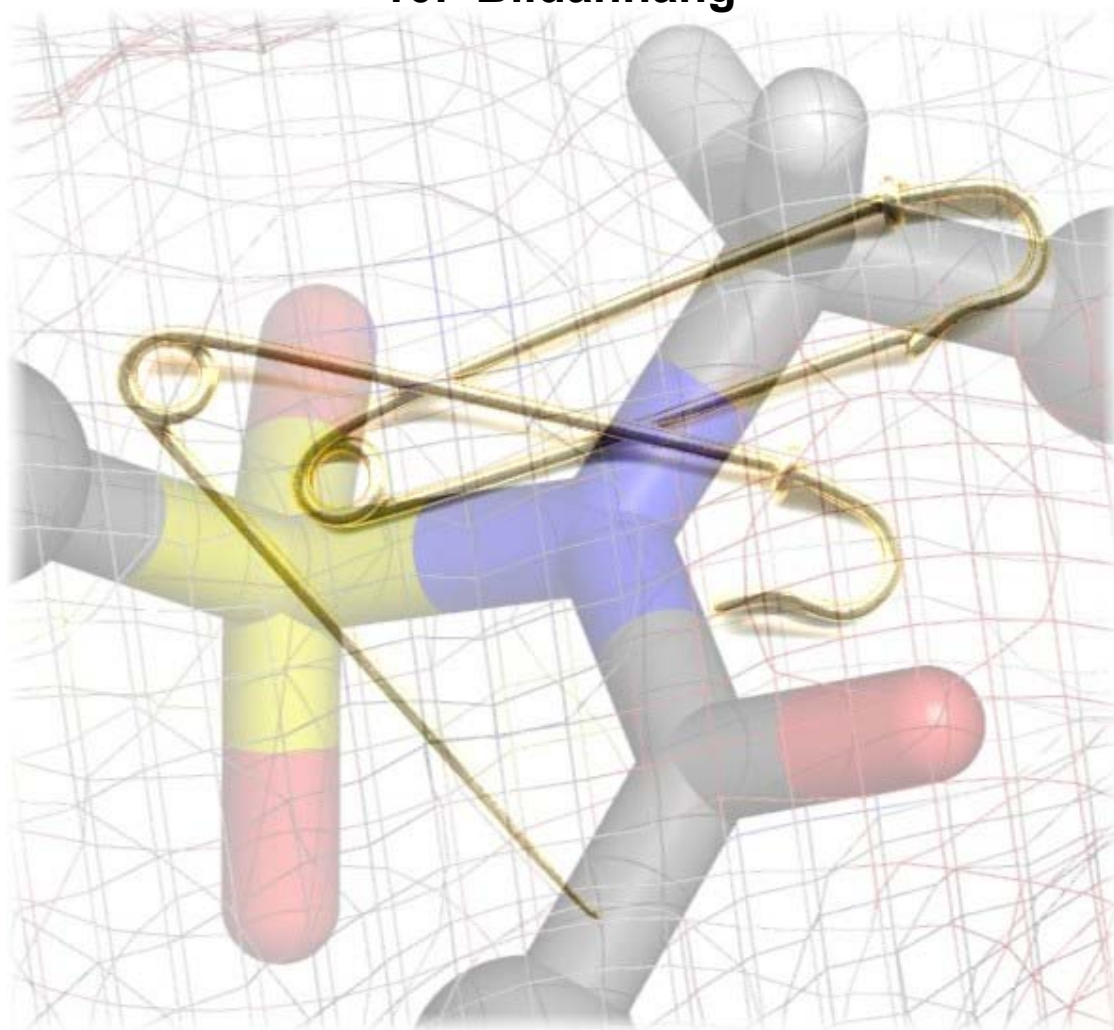
-
5. Heidler, P.; Zohrabi-Kalantari, V.; Calmels, T.; Capet, M.; Berrebi-Bertrand, I.; Schwartz, J. C.; Stark, H.; Link, A.: Parallel synthesis and dopamine D₃/D₂ receptor screening of novel {4-[4-(2-methoxy-phenyl)piperazin-1-yl]butyl}carboxamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, submitted.
 6. Heidler, P.; Link, A.: Naked-eye bead property estimation using a red safety-catch linker. *Austr. J. Chem.* **2004**, accepted.
 7. Heidler, P.; Link, A.: 4-(4-Sulfamoyl-phenylazo)benzoic acid as a red safety-catch linker. *J. Sulfur Chem.* **2004**, accepted.

Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- Herrn Prof. Dr. Andreas Link danke ich für die interessante Themenstellung, sowie die umfassende und intensive wissenschaftliche Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft. Doch neben dem wissenschaftlichen Schwerpunkt danke ich ihm insbesondere für diverse abendliche Treffen und spannende Autorennen, die zu einem sehr angenehmen Klima in unserem Stockwerk führten und mich nur ungerne gehen lassen.
- Herrn Prof. Dr. Gerhard Klebe danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.
- Meinen Eltern Undine und Rolf danke ich für die umfassende gewährte Unterstützung und für die nicht minder umfassende Geduld mit ihrem Sohn.
- Vida Zohrabi-Kalantari und Tim Larsen danke ich für die kollegiale Arbeitskreisatmosphäre und für die Korrektur dieser Arbeit.
- Dr. Wolfgang Thimann danke ich für die geduldige Einführung in die präparative Chemie und für die angenehme Zusammenarbeit im Rahmen des BioChance-Projekts, sowie Dr. Claudia Storck und Dr. Abofasl Golisade für die umfassende Einführung in den Umgang mit dem Kenner-Linker.
- Annika und Thomas Graubner danke ich für die ausgewogenen praktischen Hilfestellungen.
- Hans Dörr danke ich für die stetige Entlastung im Praktikum, aber auch für den Jahresvorrat Kirschen.
- Rainer Müller und unserem Auszubildenden Andreas Schmidt, sowie meinen Literaturarbeiterinnen Heidrun Geiger und Regina Reisbacher danke ich für die Unterstützung im „Projekt Isoharnstoffe“.
- Allen Institutsangehörigen, sowohl aus Hamburg, als auch aus Marburg danke ich für ihre Hilfe in Rat und Tat.
- Herrn Prof. Dr. Jörg Rademann und Herrn Dr. Michael Barth für die freundliche Einweisung in die Synthese von ULTRA-Harzen.
- Meiner Vida danke ich für ihr Vertrauen und ihre nahezu grenzenlose Nachsicht mit mir.

10. Bildanhang



Titelbild zu Kapitel 1

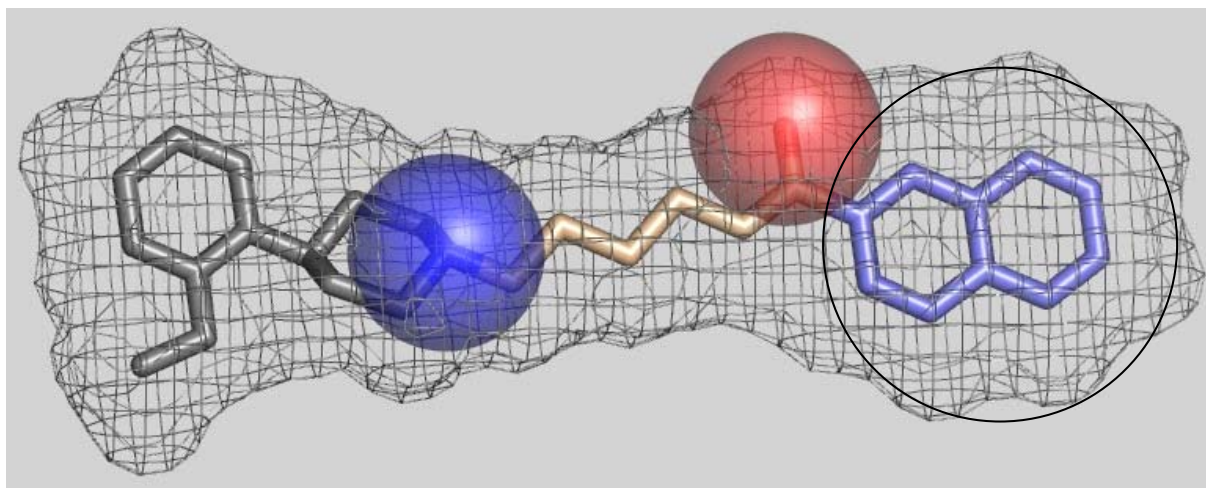


Abbildung 59: Pharmakophor-Modell nach Hackling et al., hier dargestellt an der Leitstruktur **218** [von links nach rechts: schwarz = lipohiler 2-Methoxyphenyl-Rest; blaue Kugel = basisches aliphatisches Stickstoffatom; hellbraun = Butylspacer; rote Kugel = Wasserstoffbrückenbindungsakzeptor; hellblau = aromatischer Rest (in diesem Substanzset die ausschließliche Diversitätsseite)].

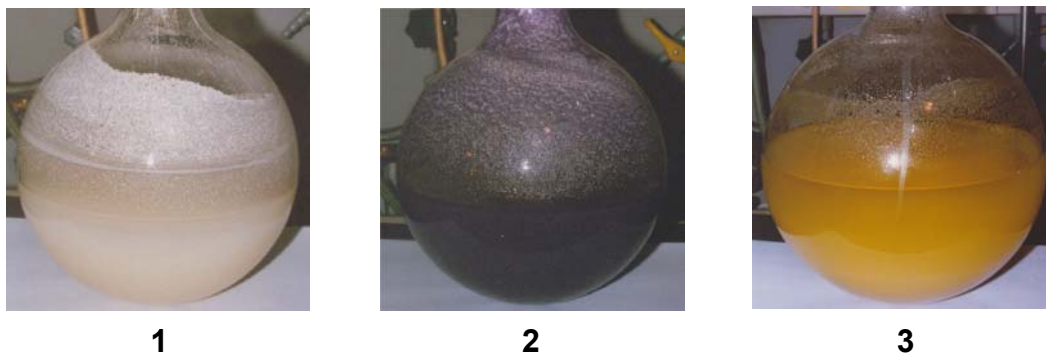


Abbildung 65: Visuelle Kontrolle der quantitativen Beladung von aminomethyliertem Polystyrol mit 4-Sulfamoylbenzoesäure durch Zugabe von Bromphenolblau (Bild 1: Aminomethyliertes Polystyrol in THF; Bild 2: Nach Zugabe von Bromphenolblau; Bild 3: Abgeschlossene Kupplung des Linkers an die Festphase).

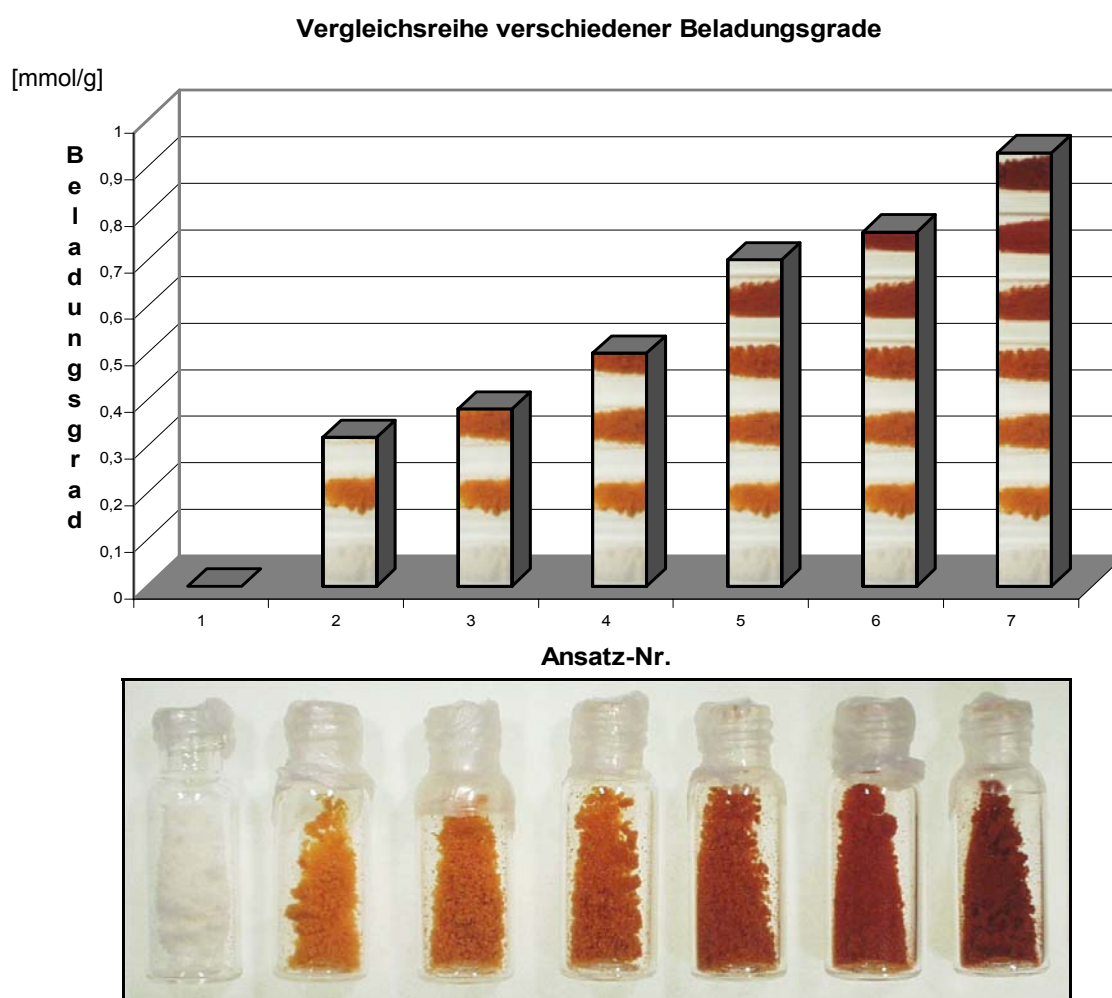


Abbildung 69: Hergestellte Vergleichsreihe mit verschiedenen Beladungsgraden in [mmol/g] (ansteigend von links nach rechts; von 0,0 mmol/g bis 0,93 mmol/g).

Abbildung 73: Ausschnitt aus einem *ARES*[®]-Block des ACT *Vanguard*[®]-Synthesizers (a: aminomethyliertes Polystyren; b-d: Azolinkerbelaadenes Polystyren unterschiedlicher Beladungs-Güte).

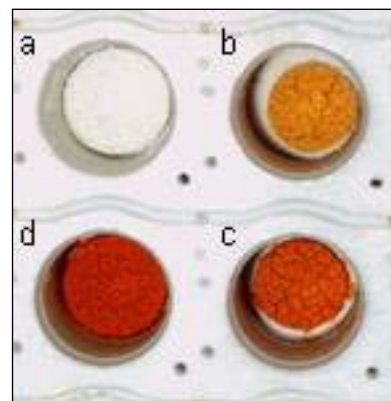


Abbildung 77: Vergleich des Quellvermögens der verwendeten PEI-Harze mit Hexansäurespacer (jeweils links) und Glycinspacer (jeweils rechts)(ganz rechts zum Vergleich die beste Quellung des Glycinspacers in NMP).

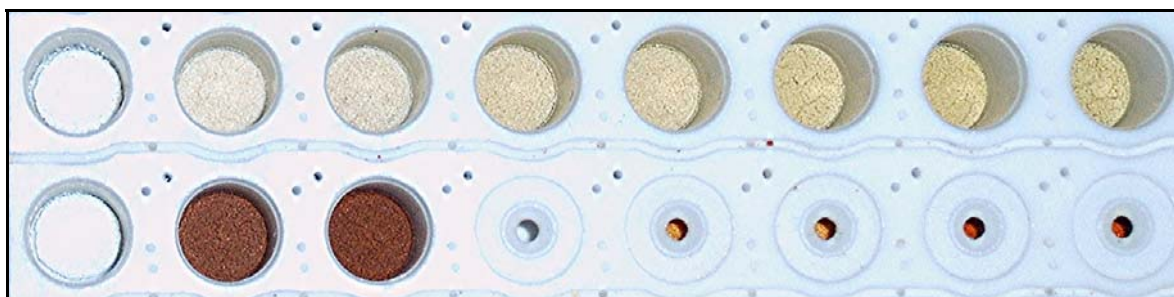
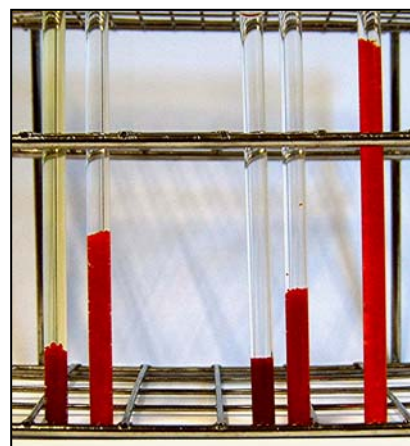


Abbildung 88: Farbzunahme des aktivierten Harzes mit steigender Aktivierungszeit (von links nach rechts in 12 Stundenintervallen; oben **298** und unten **299**).

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Philipp Heidler
Geburtsdatum	12.02.1975
Geburtsort	Hannover

Schulausbildung

1981-1985	Grundschule Groß Elbe
1985-1987	Orientierungsstufe der St.-Augustinus-Schule in Hildesheim
1987-1991	Bischöfliches Gymnasium Josephinum in Hildesheim
1991-1992	Buckingham, Brown & Nichols School in Boston (USA)
1992-1995	Bischöfliches Gymnasium Josephinum in Hildesheim, abgeschlossen mit der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

1995-1996	Wehrersatzdienst in den Behindertenwerkstätten der Lebenshilfe e.V. in Hildesheim
-----------	--

Hochschulstudium

09/1996	Beginn des Pharmaziestudiums an der Universität Hamburg
08/1998	1. Staatsexamen
10/2000	2. Staatsexamen

Praktisches Jahr

10/2000-	
03/2001	Pharmaziepraktikum bei GlaxoSmithKline in Bad Oldesloe
04/2001-	
09/2001	Pharmaziepraktikum in der Eimsbütteler Apotheke in Hamburg
12/2001	3. Staatsexamen und Approbation zum Apotheker

Aktuelle Tätigkeit

11/2001	Beginn der Promotion bei Prof. Dr. Andreas Link an der Universität Hamburg
10/2002	Umzug an die Philipps-Universität Marburg